218

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNEE 1962

T H E S E

pour le

D O C T O R A T E N M E D E C I N E

DIPLOME D'ETAT

par

Marie-Louise GUILLEMOT

née le 8 Août 1933, à Bois Colombes.

Externe des Hôpitaux de Paris.

Présentée et soutenue publiquement le : 13 MARS 1962

- - -

CONTRIBUTION A L'ETUDE DE LA POLYGLOBULIE CHEZ L'ENFANT. A PROPOS DE TROIS OBSERVATIONS PERSONNELLES DE POLYGLOBULIE PRIMITIVE.

- - -

Président de thèse : Monsieur le Professeur Maurice LAMY.

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNEE 1962

T H E S E

pour le

D O C T O R A T E N M E D E C I N E

DIPLOME D'ETAT

par

Marie-Louise GUILLEMOT

née le 8 Août 1933, à Bois Colombes.

Externe des Hôpitaux de Paris.

Présentée et soutenue publiquement le :

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

CONTRIBUTION A L'ETUDE DE LA POLYGLOBULIE CHEZ L'ENFANT. A PROPOS DE TROIS OBSERVATIONS PERSONNELLES DE POLYGLOBULIE PRIMITIVE.

Président de thèse : Monsieur le Professeur Maurice LAMY.

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Aubin (A.), Bénard (H.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Chabrol (E.), Champy (C.), Debré (R.), Fey (B.), Gastinel (P.), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Lantuejoul (P.), Laroche (G.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Mathieu (P.), Mocquot (P.), Mondor (H.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Olivier (E.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis (D), Quénu (J.), Richet (C.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.).

DOYEN . . . . . **Léon BINET.**
Membre de l'Institut

1er ASSESSEUR . . . . . **Jean VERNE**
2e ASSESSEUR . . . . . **Gaston CORDIER**

I. — PROFESSEURS

1° CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.) / SCHAPIRA (G.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Embryologie	GIROUD (A.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie (Lariboisière)	N...
Histologie	VERNE (J.)
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (P.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	PIEDELIÈVRE (R.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	GALLIARD (H.)
Pathologie chirurgicale	HUGUIER (J.)
Pathologie exotique	LAVIER (G.)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	MILLIEZ (P.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	BOUDIN (G.)
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
Physiologie	BINET (L.) / BARGETON (D.)
Physiologie et pathologie obstétricale	LEPAGE (F.)
Physique médicale	DOGNON (A.) / DJOURNO (A.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	N...
Thérapeutique	CONTE (M.)

b) Professeurs à titre personnel :

Biochimie médicale	DESGREZ (P.) / POLONOVSKI (J.)
Biologie médicale	BOURLIÈRE (F.)
Embryologie	TUCHMANN (H.)
Hygiène et médecine préventive	DEPARIS (M.)
Parasitologie	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
Pharmacologie	LÉVY (Mlle J.)
Physiologie	PARROT (J.)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)	MOUQUIN (M.)
Cliniques chirurgicales — Beaujon	LORTAT-JACOB (J.-L.
Cliniques chirurgicales — Cochin	LEGER (L.)
Cliniques chirurgicales — Hôtel-Dieu	PATEL (J.)
Cliniques chirurgicales — Pitié	CORDIER (G.)
Cliniques chirurgicales — Saint-Antoine	GOSSET (J.)
Cliniques chirurgicales — Salpêtrière	SICARD (A.)
Cliniques chirurgicales — Tenon	OLIVIER (Cl.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants Malades)	FÈVRE (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et réparatrice (Cochin)	MERLE d'AUBIGNÉ (R.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	GAUDART d'ALLAINES (F. de
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laennec)	MATHEY (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)	LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)	FUNCK-BRENTANO (P.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)	DEGOS (R.)
Clinique des maladies des Enfants (Enfants-Malades)	CATHALA (J.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)	HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	CASTAIGNE (P.)
Cliniques médicales — Boucicaut	LENÈGRE (J.)
Cliniques médicales — Broussais	SOULIÉ (P.)
Cliniques médicales — Cochin	JUSTIN-BESANÇON (L.
Cliniques médicales — Cochin	BROUET (G.)
Cliniques médicales — Hôtel-Dieu	BARIÉTY (M.)
Cliniques médicales — Lariboisière	SÈZE (S. de)
Cliniques médicales — Pitié	DREYFUS (G.)
Cliniques médicales — Saint-Antoine	KOURILSKY (R.)
Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique et climatologie (Bichat)	DEBRAY (C.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	GENNES (L. de)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales — Baudelocque	LACOMME (M.)
Cliniques obstétricales — Foch (Suresnes)	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	RENARD (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	LELONG (M.)
Clinique de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laennec)	BERNARD (E.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Pitié)	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	ROUX (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	LEMAIRE (A.)
Clinique toxicologique	GAULTIER (M.)
Clinique traumatologique	PADOVANI (P.)
Séméiologie médicale	DOMART (A.)
Séméiologie et clinique chirurgicales	POILLEUX (F.)
Clinique urologique (Necker)	COUVELAIRE (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	TURPIN (R.)

b) Professeurs à titre personnel :

Médecine	BOUR (H.)
Médecine	LHERMITTE (F.)
Médecine	REQUINOT (H.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGRÉGÉS ET MAITRES DE CONFÉRENCES - AGRÉGÉS

	MM.
natomie	CABROL (C.) COUINAUD (C.) GILLOT (C.) OLIVIER (G.)
natomie pathologique	GAUTHIER-VILLARS (Mlle P.) pr. s. ch. ABELANET (R.) BUSSER (F.) CHOMETTE (G.) GOUYGOU (Ch.), m. conf. NEZELOFF (Ch.) ORCEL (L.) PAILLAS (J.)
nesthésiologie	KERN (E.) VOURC'H (G.)
actériologie	BARBIER (P.) CHRISTOL (D.) LE MINOR (L.) TOURNIER (P.)
iochimie médicale	BAULIEU Et. m. conf. BOURILLON (R.) CARTIER (P.) DREYFUS (J.-Cl.) GONNARD (P.) KRUH (J.) JEROME (H.)
ologie appliquée à l'Education Physique et aux Sports	PLAS (F.)
arcinologie	BOIRON (M.) DENOIX (P.) MATHE (G.) SELIGMANN (M.)
ermato-Syphiligraphie	CIVATTE (J.) DUPERRAT (B.)
lectro-Radiologie	LEDOUX-LEBARD (G.)
lématologie	BESSIS (M.) BILSKI-PASQUIER (G.) DAUSSET (J.) DUHAMEL (G.)
listologie	COUJARD (R.), pr. s. ch. MAROIS (M.) RACADOT (J.)
lydrologie	BESANÇON (F.) CORNET (A.)
lygiène	BOYER (J.) pr. s. ch. BLANCHER (G.) CORRE-HURST (Mme L.) SAPIN-JALOUSTRE (H.)
laladies infectieuses	BASTIN (R.) DUPONT (V.)
lédecine légale	DEROBERT (L.), pr. s. ch. FOURNIER (E.) GUENIOT (M.) HADENGUE (A.)
lédecine du travail	ALBAHARY (C.)
euro-chirurgie	PERTUISET (B.)
bstétrique	GRANJON (A.) HERVET (E.) LE LORIER (G.) LEVY (J.) MORIN (P.) MUSSET (R.) ROBEY (M.) SENEZE (J.) SUREAU (C.) THOYER-ROZAT (J.)
phtalmologie	BRÉGEAT (P.) DUBOIS (A.) SARAUX (H.)

	MM.
Orthopédie	JUDET (R.) MEARY (R.) POSTEL (M.) RAMADIER (J.)
Oto-rhino-Laryngologie	DEBAIN (J.) PIALOUX (P.)
Parasitologie	GOLVAN (Y.) LAPIERRE (J.)
Pathologie chirurgicale	BARCAT (J.) BINET (J.-P.) CAUCHOIX (J.) CERBONNET (G.) CHATELIN (C.-L.) DUBOST (Ch.) DUBOST (Cl.) FAUREL (J.) FLABEAU (F.) GARBAY (M.) GARNIER (H.) (Cl. de) GAUDART-d'ALLAINES GERMAIN (A.) LATASTE (J.) LEVEQUE (B.) LOYGUE (J.) MERCADIER (M.) NATALI (J.) PELLERIN (D.) PERROTIN (J.) ROBERT (H.) THOMERET (G.)
Pathologie exotique	SCHNEIDER (J.)
Pathologie expérimentale	BENHAMOU (J.-P.) BERTHAUX (P.) BOIVIN (P.) CROSNIER (J.) HARTMANN (L.) LŒPER (J.) MAURICE (J.) MIKOL (Cl.) RICHET (G.)
Pathologie médicale	AUSSANNAIRE (M.) BOUVIER (J.) BOUVRAIN (Y.) BRICAIRE (H.) BRISSAUD (H.) BROCARD (H.) BUGE (A.) CATINAT (J.) CHRÉTIEN (J.) COBLENTZ (B.) CONTAMIN (F.) COURY (C.) ÉTIENNE (J.-P.) FREZAL (J.) FRITEL (D.) HENNEQUET (A.) HIMBERT (J.) HOUSSET (E.) LAROCHE (Cl.) LESOBRE (R.) MACREZ (C.) MOREAU (L.) NICK (J.) ROYER (P.) TOURNEUR (R.) WOLFROMM (R.)
Pédiatrie-Puériculture	JOSEPH (R.) LAFOURCADE (J.) LEPERCQ (G.) MANDE (R.) MOZZICONACCI (P.) POLONOVSKI (C.) ROSSIER (A.) VIALATTE (J.)

	MM.
Pharmacologie	BOISSIER (J.) LECHAT (P.)
Physiologie	BARRES (G.) DEJOURS (P.) DURAND (J.) GIRARD m. conf. HUGELIN (A.) SCHERRER (J.)
Physique médicale	CHANTEUR (J.) GOUGEROT (L.), m. conf. pr. s. ch. GREMY (F.) m. conf. MILHAUD (G.) PELLERIN (P.) ROUCAYROL (J.-Cl) TUBIANA(M.) m.conf.
Pneumo phtisiologie	KREIS (B.) MEYER (A.) RENAULT (P.)

	MM.
Psychiatrie	PICHOT (P.)
Psychiatrie infantile	DENIKER (P.) DUCHE (D.) FLAVIGNY (H.) LAPRESLE (J.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.)
Stomatologie	CERNEA (P.) CHAPUT (Mme A.) m. c. sg GRELLET (M.)
Thérapeutique	CHASSAGNE (P.) LAMOTTE (M.) MARCHE (J.)
Urologie	AUVERT (J.) MOULONGUET (A QUENU (L.)

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent.

	MM.
Anatomie	DEBEYRE (J,)
Clinique chirurgicale	ABOULKER (P.) AMFLINE (A), pr. s. ch. VERNE (J.-M.)
Clinique médicale	PERRAULT (M.) RAMBERT (P.) THIEFFRY (S.)
Clinique obstétricale	GRASSET (J.) MAYER (M.)

	MM.
Clinique ophtalmologique	DESVIGNES (P.) OFFRET (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique	MADURO (R.)
Clinique pédiatrique et puériculture	LAPLANE (R.)
Clinique psychiatrique	BARUK (H.)
Clinique urologique	KUSS (R.)

IV. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie . . . . . HAUDUROY (P.) Pr. s. ch

Pathologie chirurgicale . . . . . RUDLER (J.) Pr. s. ch.

V. – CHARGÉS DE COURS D'HYGIÈNE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE : BOLTANSKI (E.), LAUNAY (C.)

Secrétaire général de la Faculté . . . . . M. LENA (J.)

Secrétaire principal . . . . . Mlle CHAINTREUIL (G.)

Conservateur en Chef de la Bibliothèque
Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine . . . . . M. le Docteur HAHN (A.)

Conservateur . . . . . Mlle DUMAITRE (P.)

Bibliothécaires . . . . . Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Mlles LAURENT (H.), LE NOIR (G.), QUIÉVREUX (E.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations q lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucu approbation ni improbation.

A MES PARENTS.

A Monsieur le Professeur Maurice LAMY,
Professeur de Génétique Médicale
à la Faculté de Médecine de Paris,
Médecin de l'hôpital des Enfants-Malades,
Commandeur de la Légion d'Honneur.

Avec ma respectueuse reconnaissance pour le grand honneur qu'il me fait en acceptant la présidence de cette thèse.

En remerciement pour l'observation qu'il a bien voulu me confier.

Qu'il recoive le témoignage de toute ma gratitude, pour la bienveillance avec laquelle il m'a accueillie dans dans son service et pour l'enseignement qu'il m'a donné.

A Monsieur le Professeur Julien MARIE,

Professeur de la Chaire de Pédiatrie Sociale,
Médecin de l'hôpital des Enfants-Malades,
Officier de la Légion d'Honneur.

En hommage respectueux et en
témoignage de ma grande admiration
et de mon fidèle dévouement.

A Monsieur le Professeur Agrégé Raymond JOSEPH

Il fut mon premier Maître en Pédiatrie.

En remerciement pour son enseignement
et en témoignage de mon respectueux
dévouement.

A Monsieur le Professeur Agrégé Raymond MANDE

En témoignage de mon fidèle et
respectueux attachement.

A Monsieur le Professeur Agrégé Jean FRÉZAL

Que je remercie tout particulièrement pour l'aide efficace qu'il m'a toujours apportée, notamment par ses conseils éclairés et son appui dans la direction de ce travail.

En témoignage de ma profonde et respectueuse reconnaissance.

A Monsieur le Professeur Agrégé Pierre ROYER

Dont l'enseignement incomparable
m'a été très précieux.

Qu'il reçoive ici ma plus profonde
reconnaissance et mon hommage
respectueux.

A TOUS CEUX QUI NOUS ONT AIDES
DANS LA REALISATION DE CE TRAVAIL.

A Monsieur le Professeur Robert DEBRE,

A Monsieur le Professeur Agrégé TUBIANA,

A Monsieur le Docteur MORIN.

Qui ont bien voulu nous confier
l'observation de leurs malades.

Qu'ils reçoivent ici ma profonde
gratitude.

A MES MAITRES DANS L'EXTERNAT

1956 - Monsieur le Docteur G. SEILLE,

- Monsieur le Docteur E. AZERAD,

1957 - Monsieur le Professeur G. HEUYER,

- Monsieur le Professeur Agrégé R. JOSEPH,

1958 - Monsieur le Professeur M. LAMY,

1959 - Monsieur le Professeur Agrégé R. MANDE,

1960 - Monsieur le Professeur J. MARIE,

1961 - Monsieur le Docteur ONBREDANNE,

Monsieur le Professeur J. MARIE.

I N T R O D U C T I O N

Nous avons pu observer dans le service de Notre Maître le Professeur Maurice Lamy, une polyglobulie essentielle chez un enfant de six ans, que nous avons suivi avec le Professeur agrégé Jean Frézal, pendant quatre ans. Il nous a paru intéressant de rapporter cette observation.

Grâce à l'obligeance du Professeur Robert Debré, du Professeur agrégé Tubiana et du Docteur Morin, que nous tenon à remercier tout particulièrement, nous avons pu prendre connais sance des observations de deux enfants ayant également une polyglobulie.

A l'occasion de ces trois observations, nous allo discuter le diagnostic de la polyglobulie, effectuer une revue de la littérature sur les autres cas de polyglobulie de l'enfant concernant plus particulièrement la polyglobulie essentielle et la polyglobulie familiale.

C'est l'ensemble de ces résultats que nous présentons ici.

PREMIERE OBSERVATION.-

Philippe FOU... né le 19 mars 1952, entre dans le service du Professeur Maurice Lamy, Clinique de Génétique Médica à l'hôpital des Enfants Malades, le 27 mars 1958, à l'âge de six ans, pour une polyglobulie découverte à la suite d'accidents oculaires.

I.- HISTOIRE DE LA MALADIE.

Depuis la fin janvier 1958 (soit quelques semaine plus tôt) la mère de Philippe avait noté que l'enfant, pour lire commodément, approchait exagérément son livre de ses yeux. En outre, il se plaignait par intermittence de céphalées, peu inten diffuses, et clignait les paupières à la lumière vive.

L'enfant est montré au Docteur Bernard (Hôpital Valère-Lefèvre au Raincy) qui découvre une rétinopathie unilatér droite et l'envoie à Madame Braun-Vallon (hôpital des Enfants Malades). L'examen ophtalmologique montre, le 17 mars 1958 :

- acuité visuelle à droite 4/10, à gauche 10/10,
- fond d'oeil à droite :
  - rétine très rouge avec hyperhémie
  - veines dilatées et sombres,

- artères de calibre normal,
- de nombreux exsudats dans la régio maculaire,
- la papille est floue, on n'en voit pas les bords et au centre il exis une zone blanche évoquant l'aspect de fibres à myéline.

- fond d'oeil à gauche :
  - papille nette mais rétine très hyperhémiée, les vaisseaux sont normaux.

L'enfant est hospitalisé dans le service d'ophtalmologie où l'on fait des examens complémentaires. Ceux-ci sont normaux en dehors d'un hémogramme qui montre :

- globules rouges : 6.990.000,
  - Hb. : 100 %
- globules blancs : 9.600
  - polynucléaires neutrophiles 64))
  - polynucléaires éosinophiles 3) 68 %)
  - polynucléaires basophiles 1)
  - lymphocytes : 24
  - monocytes : 8
- plaquettes 310.000.

Devant cette polyglobulie confirmée à un second examen (8.300.000), l'enfant est hospitalisé dans le service.

Rétrospectivement la mère signale que le teint de son fils a toujours été anormalement rouge.

II.- ANTECEDENTS PERSONNELS.-

Philippe est le troisième enfant d'une fratrie de trois.

Il est né après une grossesse et un accouchement normaux (la mère n'a pas eu de radiographie en dehors d'une radioscopie pulmonaire).

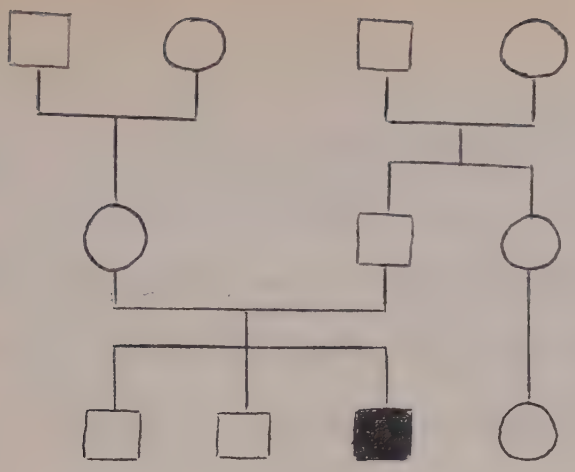
Il n'a eu aucune affection en dehors des maladies infectieuses communes de l'enfance.

III.- ANTECEDENTS FAMILIAUX.-

Son père, né le 6 juin 1922, et sa mère, née le 12 octobre 1923, sont tous deux en bonne santé.

Ses frères, nés le 22 mars 1943 et le 6 janvier 1947, sont également en bonne santé.

Les parents ne sont pas consanguins.



IV.- EXAMEN CLINIQUE.-

A son entrée dans le service, l'enfant âgé de six ans est en bon état général. Il pèse 17 kg 900 et mesure 109 cm (soit un poids et une taille de cinq ans).

Il existe une érythrose très importante du visage qui prédomine aux pommettes. Elle est moins nette aux membres sauf aux extrémités. Les conjonctives, les muqueuses buccales et pharyngées sont hypervascularisées. Il n'y a pas de cyanose.

On retrouve quelques ecchymoses sur l'abdomen et sur la face antérieure du thorax.

Aucune thrombose latente des membres ne peut être mise en évidence, il n'y a pas de douleur des extrémités.

Les ongles sont bombés, sans que l'on puisse parler d'hippocratisme.

Il n'y a ni splénomégalie ni adénopathies.

L'appareil cardio-vasculaire est normal : bruits du coeur un peu claqués, mais sans anomalies, le pouls est à 104, la tension artérielle à 13-10, l'électrocardiogramme est normal.

L'examen pulmonaire montre l'absence de dyspnée, de toux et une auscultation normale.

L'examen neurologique montre l'absence de déficit moteur, de signes cérébelleux. Les réflexes ostéo-tendineux sont normaux.

Il n'y a pas de masse abdominale, les fosses lombaires sont libres.

EN CONCLUSION :

Il s'agit d'une polyglobulie sévère, révélée par d troubles oculaires, vraisemblablement hémorragiques, survenue che un enfant de six ans, dont la symptomatologie clinique se résume à une érythrose et à une très légère hypertension artérielle.

V.- ETUDE HEMATOLOGIQUE.-

1.- La polyglobulie est confirmée à des examens répétés :

- les globules rouges oscillent entre 7 et 8 millions,
- l'hémoglobine est à 100-120 %,

- la valeur globulaire proche de 0,80 traduit une légère hypochromie.

2.- Absence d'atteinte des séries leucocytaires et plaquettaires :

- Série leucocytaire :
  - globules blancs entre 4.600 et 7.200,
  - polynucléaires neutrophiles entre 32 et 47 %
  - polynucléaires éosinophiles - 0 et 11 %
  - lymphocytes entre 37 et 56 %
  - monocytes entre 2 et 6 %
- Série plaquettaire :
  - plaquettes entre 200.000 et 310.000.

3.- La moelle riche montre une érythroblastose médullaire :

- lignée granulocytaire : 51 %
  - myélocytes neutrophiles 22
  - myélocytes éosinophiles 6
  - métamyélocytes neutrophiles 6
  - métamyélocytes éosinophiles 2
  - granulocytes neutrophiles 16

- lignée rouge : 39 %
  - proérythroblastes 16
  - érythroblastes basophiles 6
  - érythroblastes polychromatophiles 2
  - érythroblastes orthochromatiques 15
- lignées diverses :
  - lymphocytes 8 %
  - plasmocytes 2 %

4.- Etude des hématies :

- réticulocytose entre 0,9 % et 2 %
- volume globulaire moyen 103 micro μ^3
- dosage d'hémoglobine à l'électrophorèse à 120 % avec poids en fer à 18,9 g.
- il n'y a pas de signe d'hémolyse, résistance globulaire début à 5,5, fin à 3, bilirubine sérique 10 mg %o, à prédominance indirecte,
- hématocrite à 75 %

5.- Etude du volume sanguin : (faite au Centre départemental de Transfusion sanguine, par le Docteur A. Combrisson):

- méthodes : mesure directe du volume globulaire total grâce aux hématies marquées par Cr 51. Connaissant la radio-activité des hématies injectées, la radio-activité du sang du malade après l'injection et l'hématocrite, on peut calculer le volume globulaire et le volume sanguin total. Le volume plasmatique est obtenu par déduction. (Presse médicale 1958, 66 : 193) (2).

  Les chiffres normaux sont calculés en fonction du poids et de la taille de l'enfant (inférieurs à la normale).

- résultats :

  hématocrite 71 %,

  hémoglobine 130 %,

  volume sanguin total, augmenté :

  1.650 cm3 (normal 1.200 cm3)

  volume globulaire total augmenté fortement :

  1.050 cm3 (normal 450 cm3)

  volume plasmatique total abaissé légèrement :

  600 cm3 (normal 750 cm3)

5.- La crase sanguine :

- temps de saignement : 1'
- temps de coagulation : 13'

- rétraction du caillot très faible (mais hématocrite augmentée),
- complexe prothrombique :

tableau nº 1.-

	Témoin	malade	Taux
Méthode de Quick globale	12"	13"	75 %
Prothrombine	16"	17"	80 %
Proconvertine	24"	32"	50 %
Proaccélérine	18"	19"	80 %

Signalons seulement que le taux de proconvertine est peut être un peu bas à 50 % avec un taux de Quick global à 75 % (limite).

Devant cette polyglobulie n'ayant pas tous les caractères de la maladie de Vaquez (absence de splénomégalie, taux de leucocytes et de plaquettes normaux) on recherche les causes connues de polyglobulies secondaires.

VI.- ETIOLOGIE.-

1.- On élimine l'origine anoxique devant :

- l'absence de signes cliniques, radiologiques et électro-cardiographiques de cardiopathie,

- l'absence de pneumopathie chronique, la radiographie pulmonaire montre simplement une hypervascularisation de la trame avec opacité anormale des hiles, liée à une augmentation de la masse sanguine,

- la saturation artérielle en O_2 normale :
(étude faite à Claude Bernard par le Docteur Pocidalo).

Ph ---→ 7,40

CO_2 total plasmatique ----→ 55 vol. %

P CO_2 ----→ 40 mm Hg

hématocrite ----→ 68 %

saturation oxyhémoglobine -→ 98 %

2.- On élimine une néphropathie et une tumeur rénale :

a.) on ne constate aucune altération des fonctions rénales :

- diurèse normale, sans protéinurie, avec un examen cytobactériologique des urines normal
- le taux d'hématies par minute à 880,
- l'urée sanguine à 0,20 g %o avec une élimination urinaire uréique à 11,75 g par 24 heures.

- le bilan électrolytique est normal :

  sodium : 130 mEq ‰

  chlore : 106 mEq ‰

  Potassium : 4 mEq ‰

  réserve alcaline : 55 vol. %

  protides totaux : 69 g ‰ et 76 g ‰.

- les épreuves fonctionnelles (Volhard, Clearance uréique) sont normales.

b.) l'étude fonctionnelle et morphologique des reins est normale à l'urographie intraveineuse

3.- On élimine une tumeur cérébrale :

l'électro-encéphalogramme est normal,
la radiographie de la selle turcique ainsi que les tomographies sont normales,
il n'y a pas de diabète insipide clinique,
l'encéphalographie gazeuse est normale.

4.- On élimine une maladie de Cushing :

malgré l'absence de signes cliniques, de glycosurie (la glycémie est à 0,84 g ‰), la selle turcique normale et l'absence de tumeur surrénale à la radiographie de la région lombaire, on fait un dosage urinaire des 17 cétostéroïdes (0,68 mg par 24 heures) et des 17 hydroxystéroïdes (0,86 mg par 24 heures)

5.- On élimine une lésion gastro-duodénale :

devant une image radiographique normale.

6.- Enfin, d'autres examens n'apportent aucun élément nouveau :

- dans le sang : phosphore à 50 mg %o,
  calcium à 92 mg %o,
- acide urique : sanguin à 45 mg %o,
  urinaire à 240 mg par 24 h.
- la chromatographie des acides aminés urinair ainsi que les composés indoliques sont normaux.

7.- Il reste donc le problème d'une polyglobulie primitive chez un enfant de 6 ans. S'agit-il d'une polyglobulie bénigne familiale de l'enfance ?

a.) il n'y a aucun caractère familial connu, comme l'a montré l'étude des hémogrammes chez les parents et les frères.

tableau nº 2.-

	Globules rouges	Hémoglobine
Père	4.610.000	90 %
Mère	4.370.000	85 %
1er frère	4.470.000	85 %
2ème frère	4.460.000	90 %

b.) la bénignité n'est pas certaine :

Les lésions rétiniennes, surtout à droite, se sont aggravées et l'on voit au :

- fond d'oeil à droite : un oedème papillaire beaucoup plus marqué et plus rouge,
  des veines violacées, très dilatées, de calibre irrégulier,
  un signe du croisement très marq
  le même aspect des exsudats,
- fond d'oeil à gauche : un léger oedème papillaire des pôles supérieur et inférieur,
  une cyanose rétinienne moins marquée qu'à droite.

8.- Toutes ces investigations négatives nous ont amenés à demander au Professeur agrégé Tubiana une exploration par le Fer radio-actif pour confirmer le diagnostic de polyglobulie essentielle.

- fer sérique 48 γ (la normale est 95 $\pm$ 30)
- période de décroissance du fer plasmatique : 17 minutes (la normale est 60 à 90 minutes)
- vitesse de renouvellement du fer plasmatique : 18 mg par jour (donc très accélérée, la normale est à 12),

- incorporation du fer radio-actif dans les globul rouges assez rapide : 97 % au 7 ème jour, donc presque totale, ce qui ne se voit pas chez le sujet normal.

Il existe donc une hyperproduction de globules rouges suffisante à rendre compte de la polyglobulie.

Des comptages externes, au niveau du sacrum, du sternum, du foie et de la rate, ont été pratiqués.

Dans les territoires médullaires osseux, l'incorporation du fer radio-actif est très rapide, elle est suivie d'une décroissance également précoce et rapide, ce qui montre bien que le fer incorporé dans ces tissus en ressort rapidement sous forme de globules rouges.

Dans le foie et la rate : courbe avec également un maximum précoce, il est donc possible, mais sans qu'on puisse l'affirmer, qu'il existe un très léger degré d'érythropoïèse hépato-splénique.

VII.- TRAITEMENT ET EVOLUTION.- - tableau nº 3 -

L'enfant est suivi régulièrement dans notre service :

1.- le 23 octobre 1956 :

- si l'état général est excellent, l'érythrose du visage persiste,

		par mm3 (en milliers)	HB %	par mm3	Poly.N.	Poly.E.	Poly.B.	Lympho	Mono	
20. 3. 1958		6.990	100	9.600	64	3	1	24	8	
22. 3. 1958		8.300		9.600	47	6		47		310.00
3. 4. 1958		7.650		7.200	38			56	6	
8. 4. 1958		7.360	120	6.200	47	5		46	2	200.00
15. 4. 1958		8.010	120	3.600	42	8		48	2	
25. 4. 1958		7.600	120	4.800	32	10		52	6	
6. 5. 1958		8.020		4.600	47	11		37	5	240.0
23. 10. 1958		7.740	>120	7.800	54	5		32	9	
17. 11. 1958	2 Socc									
20. 11. 1958	4 Socc									
24. 11. 1958	2 Socc									
27. 11. 1958	2 Socc									
1. 12 1958	2 Socc									
3. 12. 1958	2 Socc									
11. 12. 1958		6.020	110	8.000	69	12		19		
13. 12. 1958	2 Socc									
18. 12. 1958		4.340	75	6.600	32	6	2	58	2	
18. 1. 1959		4.710	90	5.000	46	3		51		
26. 1. 1959		5.650	85	6.800	51	4		37	2	
29. 1. 1959	2 Socc									
26. 2. 1959		5.110	86	6.400	47	3		46	4	
26. 3. 1959		5.120	85	10.000	51	3		44	2	
30. 4. 1959	2 Socc	5.950	95	12.600	53	4		37	6	
28 5. 1959		5.410	90	6 200	47	13		39	1	
11. 6. 1959		5.540	90	7.800	70	9	1	19	1	
9. 7. 1959		5 370	90	4.600	33	8	2	55	2	240.00
23. 7. 1959	2 Socc	5.800								
10. 9. 1959		5.790	80	7.000	52	5	1	39	3	
24. 9. 1959	2 Socc	5.990	80	7.800	42	4		49	5	
29. 10. 1959		5.440	90	7.200	46	4	3	39	8	
1. 12. 1959	2 Socc									
3. 12. 1959		6.020	90	5.800	59	10		31		

Tableau n° 3

DATES	SAIGNÉES	Lignée Rouge		Lignée Blanche						Plaquet
		Hematies par mm3 (en milliers)	Hb %	Leucocytes par mm3	Formule Leucocytaire					
					Poly. N.	Poly E.	Poly B.	Lympho	Mono	
14. 1. 1960		5.220	85	6.800	1,7	4	1	45	3	
18. 2 1960		5 740	85							
17. 3. 1960	250cc	5.980	85	4.800	47			51	2	
19. 5. 1960	250cc	6 050	85	9.000	67	2		28	3	
5. 7. 1960		6.060	95	8.000	48			50	2	226.00
29. 9. 1960	250cc	6. 280	100	6.800	45	8	2	38	7	
2. 12 1960	250cc	6.600	95	6.400	49	12	1	34	4	
12 1. 1961		5.770	80	4.200	51	2		37	10	
9. 2. 1961	250cc	5.960	90	6.600	26	6	1	64	3	
23. 3. 1961	250cc	6,210	85	5.000	36	4	1	55	4	
20. 4. 1961		5.840	90	6.600	23	11	1	56	9	
25. 5. 1961	250cc	6 100	90	4 500	44	8		47	1	
2. 9. 1961	250cc	6.470	107	6.000	45	14	1	39	1	
7. 11. 1961	250cc	6.770	97	8.200	36	13	1	45	5	300.000
7. 12. 1961	250cc	6.220	90	7 400	37	9		44	10	
21. 12. 1961		6.000	90	9.400	47	8		38	7	
12 1 1962		6 310	90	6 600	49	17		32	2	

Tableau n° 3 (suite)

- l'examen ophtalmologique montre :

  au Fond d'oeil les mêmes lésions graves avec :

  à droite : rétine très cyanosée, veines tortueus
  et dilatées, oedème papillaire noyant l
  contours, exsudats très importants,

  à gauche : pas de lésions importantes mais cyano
  rétinienne diffuse.

  l'acuité visuelle a baissé : O.D. 1/10, O.D. 5/1

- La polyglobulie persiste à 7.740.000 avec Hb. > 12

On décide alors de traiter Philippe et on discute les modes thérapeutiques. On rejette le Phosphore radio-actif, en raison de l'âge et des conséquences possibles sur la croissance. On décide de le soumettre à des phlébotomies répétées.

2.- <u>du 17 novembre au 18 décembre 1958</u> :

On effectue six saignées, une tous les trois jours (soit cinq de 250 cc, une de 450 cc) et il fut soustrait 1.700 cc de sang au total.

L'hémogramme du 11 décembre montre un taux de globules rouges à 6.020.000 avec Hb à 110 % et une nouvelle saignée de 250 cc fut pratiquée; mais le 18 décembre 1958, devant la fatigue de l'enfant, sa pâleur, le taux des globules rouges à 4.340.000 avec une Hb à 75 %, on arrête les saignées qui seront reprises que si les globules rouges sont supérieurs à 5.900.000.

- l'examen du fond d'oeil montre :

à droite : papille présentant un amas glial cica
triciel, blanc nacré, avec des veines
peu dilatées, des exsudats de même aspe
mais commençant à se pigmenter sur les
bords,

à gauche : le fond d'oeil est presque normal
avec un léger oedème papillaire.

3.- du 18 décembre 1958 au 28 mai 1959 :

Pendant ces cinq mois, le taux des globules rouges n'a pas dépassé 6.000.000 et il a été fait deux saignées de 250 c chacune.

- le 28 mai 1959 :

le taux des globules rouges est à 5.410.000 avec Hb à 90 %,

au fond d'oeil, à droite, les lésions se stabilisent et évoluent vers la cicatrisation avec pigmentation des anciens exsudats sur les bords,

à gauche, l'aspect est presque normal.

4.- du 28 mai 1959 au 19 mai 1960 :

Pendant cette année, des hémogrammes faits tous le mois, montrent une polyglobulie légère, oscillant entre 5.200.000 et 6.050.000 avec une hypochromie (V.G. entre 0,70 et 0,80) et un forte anisochromie, un taux de globules blancs restant normal

avec une formule leucocytaire normale et un taux de plaquettes normal. Il est fait cinq saignées de 250 cc, une à peu près tous les deux mois.

L'examen ophtalmologique montre une stabilisation et une amélioration des lésions :

- le 23 juillet 1959, on note la disparition de la cyanose rétinienne et de la dilatation veineuse et la persistance de l'oedème papillaire,et des exsudats anciens se pigmentent,

- le 24 février 1960, le fond d'oeil droit montre une papille entièrement masquée par une coulée de prolifération gliale recouvrant les vaisseaux supérieurs (peu au delà de leur émergence). L'ensemble de la rétine a une coloration normale. Les veines ne sont pas dilatées. De très nombreux exsudats sont disposés grossièrement en couronne à environ deux diamètres papillaires, interrompus dans le segment temporal. Sur un fond de dégénérescence pigmentaire, on ne trouve plus l'aspect "de fibres à myéline". Il s'agissait, en réalité, d'exsudats.

Le fond d'oeil, à gauche, montre une atrophie rétinienne diffuse, une papille normale, l'absence d'altérations vasculaires et d'exsudats.

L'état général de l'enfant est bon.

5.- En juillet 1960 :

L'enfant est hospitalisé quelques jours pour un bilan.

L'examen clinique est inchangé, le développement staturo-pondéral est bon, mais il persiste toujours ce léger reta d'un an (poids : 22 kg ; taille 1 m,20).

Les examens complémentaires montrent :

- hémogramme :

  G.R. : 6.060.000 ; Hb : 95 % ; V.G. 0,80 ;

  G.B. : 8.000

  - polynucléaires neutrophiles 48
  - lymphocytes : 50
  - monocytes : 2

- tests de coagulation : normaux,
- hématocrite à 58 % (au lieu de 75 %)
- étude du volume sanguin :

  hématocrite 46,5 % (au lieu de 71 %)

  hémoglobine 95 % (au lieu de 130 %)

  - volume sanguin total : 1.850 cm3, (normal 1.500 cm3)
  - volume plasmatique total : 1.100 cm3, (normal 900 cm3)
  - volume globulaire total : 750 cm3, (normal 600 cm3).

Résumons sur le tableau ci-dessous les chiffres observés en 1958 et 1960.

tableau nº 4.-

	Philippe		Normale		Différence entre Philippe et Normale		Différence entre 1960 et 1958	
	1958	1960	1958	1960	1958	1960	Philippe	Norma
ol.sanguin total	1650	1850	1200	1500	+ 450	+ 350	+ 200	+ 30
ol.plasmatique	600	1100	750	900	- 150	+ 200	+ 500	+ 15
ol.globulaire	1050	750	450	600	+ 600	+ 150	- 300	+ 15

On s'aperçoit ainsi que chez Philippe :

- le volume sanguin total s'est moins élevé que la normale,
- le volume plasmatique total est maintenant supérieur à la normale, il a plus augmenté que normalement,
- le volume globulaire total est toujours supérieu

à la normale mais beaucoup moins qu'en 1958 car il a diminué,

- le fer sérique à 42, 1 γ % est toujours bas,
- le bilan électrolytique est normal :

Δ: - 0,56 Δc : - 0,55

sodium : 133 mEq ‰

chlore : 93 mEq ‰

Potassium: 4,7 mEq ‰

R.A. : 49 vol. %

Protides : 78 g ‰

Urée : 0,24 g ‰

- l'examen ophtalmologique

le fond d'oeil ne montre plus que des lésions cicatricielles,

à droite : papille masquée par un voile de gliose

des zones d'atrophie chorio-rétinienne en couronne non loin de la papille, vestiges d'exsudats sans doute,

à gauche : une atrophie diffuse rétinienne,

l'acuité visuelle est la même : O.D. 1/10, O.G. 5/10. Il existe une myopie avec un astigmatisme qui nécessitent des verres correcteurs.

- le caryotype est normal.

6.- de juillet 1960 au 7 novembre 1961 :

Pendant ces quinze mois, des hémogrammes faits régulièrement montrent que la polyglobulie oscille à des taux élevés entre 5.800.000 et 8.770.000, ces taux sont progressivemen croissants malgré les saignées. L'hémoglobine est supérieure, par le fait même entre 85 et 107 % et la valeur globulaire est toujou entre 0,70 et 0,90. Quant aux leucocytes et aux plaquettes, ils sont toujours normaux.

L'état général est bon, il n'y a aucune manifestation fonctionnelle, l'érythrose du visage est très atténuée, le développement staturo-pondéral est bon avec, toutefois, la persistance du retard d'un an (poids 25 kg 300, taille 1 m,27).

Il a été fait six saignées de 250 cc chacune soit depuis le début vingt et une saignées donnant au total 5 litres 450.

Mais ces saignées semblent maintenant insuffisante à empêcher la polyglobulie puisque le dernier hémogramme montre :

- G.R. : 6.770.000 avec Hb : 97 % (soit 15 g par 100 cc);
- V.G. : 0,70 ; G.B. : 8.200 ;
- plaquettes : 300.000.

7.- du 7 novembre 1961 au 12 janvier 1962 :

On décide de rapprocher les contrôles hématologiques.

Le 7 novembre 1961, devant les G.R. à 6.770.000,

une nouvelle saignée est pratiquée.

Le 7 décembre 1961, un mois après, les globules rouges sont à 6.220.000 et une saignée de 250 cc est pratiquée.

Le 21 décembre 1961 : G.R. à 6.000.000.

Le 12 janvier 1962, un mois après la dernière saignée, les globules rouges sont à nouveau à 6.310.000. Ainsi, actuellement si l'on veut maintenir les globules rouges à des taux de 6.200.000, il faudrait faire une saignée tous les mois. Mais ces saignées quoique peu importantes, 250 cc chaque fois, pourraient, si on les répète trop souvent, être néfastes chez cet enfant âgé de bientôt dix ans. Il reste le problème de le traiter par P_{32}.

Nous avons pensé qu'il était intéressant de demander au Docteur P. Boivin de faire chez Philippe, l'étude de l'activité érythropoïétique du plasma. Elle a été faite au Centre de recherches sur les Applications médicales des Radio-isotopes (Professeur Fauvert), hôpital Beaujon à Clichy.

La méthode utilisée a été la suivante : rats soumis au jeûne pendant 96 heures et injection intra-péritonéale du plasma à tester aux heures : 0, 24 et 48. Injection sous-cutanée de 0,25 μC de Fe 59 à la 72 ème heure. Sacrifice de l'animal à la 96 ème heure, avec comptage de la radio-activité totale incorporée dans les hématies d'une part, des réticulocytes d'autre part. Un lot témoin est constitué par des rats de même race (Wistar), de même poids, ayant reçu, par la même voie intra-

péritonéale, du plasma humain conservé.

tableau nº 5.-

	Incorporation moyenne du fer ± σ	Réticulocytose ± σ
lot témoin (22 rats)	3,4 % ± 1	0,8 % ± 0,6
Philippe (4 rats)	5 % ± 2	2,4 % ± 1;2

La valeur statistique des différences observées a été étudiée par la méthode du petit t. Le coefficient de sécurité est supérieur à 95 % et inférieur à 99 %.

Au total, le plasma de l'enfant Philippe FOU. contient une substance à activité érythropoïétique supérieure à celle du plasma normal, très probablement (mais il existe un chevauchement avec le lot témoin. Cette différence n'est pas statistiquement significative).

L'examen ophtalmologique montre au fond d'oeil :

à droite : la persistance d'une prolifération glia devant la papille liée à une mauvaise circulation veineuse ancienne. Il n'y a pas de néo-vaisseaux, ce qui permet d' éliminer une thrombose veineuse antérieur Exsudats rétiniens très importants, surto

postérieurs. La lésion maculaire est sans doute secondaire à une hémorragie.

à gauche : le fond d'oeil est presque normal.

Nous venons de rapporter le cas d'une polyglobuli (ou polycythémie) essentielle chez un enfant âgé de six ans, au moment où le diagnostic fut posé. Ce cas nous a paru intéressant car la maladie de Vaquez est avant tout décrite chez l'adulte dont la moyenne d'âge est 54 ans. Peu de cas ont été décrits dan la littérature, concernant l'enfant.

Toutefois, dans la série de 310 cas de polyglobulie traités par le P_{32}, le Professeur agrégé TUBIANA (91), au Centre des Isotopes de Villejuif et de Necker-Enfants-Malades, signale deux cas autres que celui de notre petit malade. Nous avons pu prendre connaissance de ces deux observations que nous allons maintenant rapporter.

DEUXIEME OBSERVATION.-

Philippe MAL... né le 1er mars 1943, entre dans le service du Professeur Robert Debré, Clinique médicale des Enfants, à l'hôpital des Enfants-Malades, le 23 octobre 1955, à l'âge de 12 ans 1/2, envoyé par le Docteur Favre du Havre qui le suit depuis 1950 pour une polyglobulie.

I.- HISTOIRE DE LA MALADIE.-

Les parents ont toujours constaté que l'enfant était plus coloré que normalement. En 1945, à l'âge de deux ans, la coloration des téguments semble avoir nettement augmentée. Vers l'âge de quatre ans, les parents consultent plusieurs praticiens, aucun diagnostic n'est porté et il reçoit des traitements divers.

Ce n'est qu'en 1949, à l'âge de six ans, que l'on porte le diagnostic de maladie de Vaquez devant une polyglobulie à 9.100.000 et une splénomégalie. On fait alors de la radiothérapie splénique.

Pendant toute l'année 1950, le nombre des globules rouges oscille entre 9.100.000 et 5.700.000 avec un taux d'hémoglobine supérieur à 100 %, le nombre des globules blancs est entre 12.800 et 5.800.

En décembre 1950, devant un taux de globules rouges à 7.700.000 avec une hémoglobine supérieure à 100 %, le Professeur Fauvert le traite par le Phosphore radio-actif, les globules rouges tombent à 6.200.000 et semblent rester aux alentours de 6.000.000.

En octobre 1955, il est hospitalisé dans le service du Professeur Debré pour des troubles fonctionnels divers : céphalées, sueurs, vomissements le matin, asthénie, anorexie, mais il n'y a aucun trouble digestif ni douleur osseuse Peu avant l'hospitalisation est apparue une ecchymose de la fesse droite secondaire à un traumatisme assez violent. On note des saignements faciles et prolongés lors de petites blessures, ainsi que des ecchymoses faciles.

Le dernier hémogramme montre une polyglobulie à 7.490.000 avec un taux d'hémoglobine à 90 %, une valeur globulair à 0,54, une leucocytose à 11.400 avec polynucléose :

- polynucléaires neutrophiles 83,5)) 84 %
- polynucléaires éosinophiles 0,5)
- lymphocytes : 7 %
- monocytes : 9 %

II.- ANTECEDENTS PERSONNELS.-

C'est le troisième enfant d'une famille de quatre enfants.

Sa croissance a toujours été régulière, mais au

dessous de la normale.

Dans ses antécédents on ne retrouve rien de particulier en dehors d'un strabisme apparu à un an.

III.- ANTECEDENTS FAMILIAUX.-

Ses parents sont en bonne santé. (le père est né en 1912 et la mère en 1915).

Son frère, né en 1938 et ses deux soeurs nées en 1942 et 1944, sont également en bonne santé.

Les grands parents paternels et maternels sont décédés mais l'on ne retrouve aucune notion de polyglobulie.

IV.- EXAMEN CLINIQUE.-

C'est un enfant de 12 ans 1/2 ayant un retard staturo-pondéral. En effet, il mesure 1 m,33, ce qui est la taill d'un enfant de 10 ans (- 2 dérivations standard) et pèse 24,200 k ce qui est le poids d'un enfant de 8 ans(- 2 dérivations standard

A l'inspection, il existe une coloration rouge foncée des tegument avec une teinte rouge violacée des extrémité traduisant un certain degré de cyanose. Son regard est brillant, les muqueuses sont carminées.

Sur l'abdomen et le thorax les réseaux veineux superficiels sont nettement visibles. Il existe quelques taches rubis sur le tronc. L'examen de l'abdomen ne révèle pas de grosse rate (mais il faut rappeler que l'enfant a eu une radiothérapie

splénique à dose inconnue). Le foie est normal.

L'examen de l'appareil cardio-vasculaire est normal. La tension artérielle est à 10 de maxima. Toutes les artères sont battantes. Le reste de l'examen est entièrement négatif.

EN RESUME, il s'agit d'un enfant de 12 ans 1/2, chez lequel on a découvert à l'âge de six ans, une polyglobulie importante avec splénomégalie, faisant porter le diagnostic de maladie de Vaquez qui a été traité par radiothérapie splénique et par P_{32}. Actuellement il persiste une importante erythrose, mais il n'y a pas de splénomégalie.

V.- ETUDE HEMATOLOGIQUE.-

1.- Hémogramme :

- G.R. : 8.560.000,
- Hb. : 28 g. soit 192 %
- V.G. : 1,12
- G.B. : 6.900
  - polynucléaires neutrophiles 87
  - polynucléaires éosinophiles 1
  - lymphocytes : 7
  - monocytes : 5
- plaquettes : 230.000.

2.- Hématocrite à 80 %

la viscosité est très élevée à 15.

3.- La crase sanguine :

- T.S. : 3' ; T.C. : 16' - 18',

- rétraction du caillot : nulle.

4.- Le myélogramme montre une érythroblastose médullaire :

- lignée granulocytaire :

- myéloblastes	0,50	50,50 %
- promyélocytes	1,50	
- myélocytes neutrophiles	11,50	
- myélocytes éosinophiles	0,75	
- métamyélocytes neutrophiles	9,50	
- métamyélocytes éosinophiles	0,50	
- polynucléaires neutrophiles	25,25	
- polynucléaires éosinophiles	1	

- lignées diverses :

  - lymphocytes : 9,25
  - monocytes : 3
  - plasmocytes : 6
  - mastzellen : 0,25
  - cellules réticulaires : 1

- lignée rouge : 30 %

  - érythroblastes acidophiles : 10,50
  - érythroblastes polychromatophiles : 14,75

- érythroblastes basophiles : 4,25
- proérythroblastes : 0,50

L'ensemble de ces examens confirme la polyglobulie vraisemblablement primitive, avec un nombre de globules rouges très élevé, une hémoglobine à 28 g. par litre, une hématocrite à 80 %, une érythroblastose médullaire à 30 %. Si le nombre des globules blancs est normal, il a été retrouvé très souvent élevé dans les hémogrammes antérieurs ; le taux des plaquettes est normal, mais il faut rappeler que l'enfant a déjà été traité.

VI.- ETIOLOGIE.-

1.- Les examens complémentaires montrent qu'il n'y a pas :

a.) de complications oculaires :

le fond d'oeil montre des papilles anormales à bords flous avec une hyperhémie ; les vaisseaux, surtout les veines, sont très sinueux,

b.) de cause anoxique évidente :

le coeur est cliniquement, radiologiquement et électriquement normal,

la radiographie pulmonaire montre une très importante accentuation de la trame en rapport avec l'augmentation de la masse sanguine,

c.) de tumeur rénale, du moins apparemment :

le taux des hématies par minute est à 400,

l'épreuve de Volhard montre :

- volume d'eau absorbé : 480 cc
- volume d'eau éliminé en 4 h. : 535 cc
- concentration urinaire : 1002 - 1022,

l'urographie intraveineuse n'a pas été faite,

d.) de lésion gastrique :

- le tubage gastrique et les radiographies digestives sont normaux.

2.- On a éliminé une polycythémie bénigne familiale devant les résultats des hémogrammes des parents :

- père : G.R. : 4.810.000,
  Hb . : 14,50 g. , 100 %
  V.G. : 1,03
  G.B. : 5.800, polynucléaires à 69 %

- mère : G.R. : 4.540.000,
  Hb . : 14 g. ; 96 %
  V.G. : 1,05
  G.B. : 7.800, polynucléaires à 41 %.

VII.- TRAITEMENT ET EVOLUTION.- - tableau nº 6 -

Le 8 novembre 1955, philippe est vu pour la premiè fois par le Professeur agrégé Tubiana qui devant le taux très éle des hématies et l'importance des symptomes fonctionnels, décide de le traiter par Phosphore radio-actif, malgré son jeune âge.

		(en milliers)		par mm³						
1949	RX splenique	9.100								
1. 3. 1950		9.100	180	12.860	57	5	1	32	5	
0 4 1950		6.920	100	8 600	67	1		31,5	0,5	
7. 7. 1950		7.420	>100	10.400	59	3		32,5	5,5	
3. 7. 1950		5.730	100	7.400	78	5,5		14	2,5	
29. 7. 1950		7.000	>100	6.600	66,5	5,5	1	26,5	0,5	
24. 8. 1950		7.600	>100	6.400	64,5	3	0,5	30	2	
5. 10. 1950		5.960	100	6.100	42	15		36	7	
13 10 1950		7.140	7100	5.800	56	16,5		20,5	7	
15 11 1950	P32 (dure?)	7.740	>100	7.800	79,5	0,5		18,5	1.5	
8. 12. 1951		6.010	>100	16.200	72	1,5	0,5	21,5	4,5	
5. 1. 1953		7.260	>100	7.000	52,5	2,5		38	7	
20. 4. 1954		6160	>140	4.400	70,5	2,5	1	22	4	
10. 9. 1955		7.490	90	11.400	83,5	0,5		7	9	
25. 10. 1955		8560	192	6.900	87	1		7	5	230.000
10. 11. 1955	P32 = 2,5mc	—		—	—	—		—	—	
23. 12 1955		7.650		5.800	31	2,5	0,8	56	9,7	
3. 1. 1956		8.067		4.600	38,5	1,4	0,7	50	9,4	
7 2 1956	P32 = 3 mc	—		—	—	—		—	—	
6. 4 1956		8.723		4.660	42	1,3		49	7,7	
26. 7 1956		8.134		6.400	51	3		40	6	
1. 9. 1956		7970		6.050	46	2,5	1,5	41	9	
4. 9. 1956	P32 = 3 mc	—		—	—	—		—	—	
13 12 1956		6.264		3.540	35	1	0,3	57	6,7	
30 1 1957		7167		4.020	42	1		50	7	
8 3 1957		6970		4 320	48	1,5	1,5	39	13	
5 11 1957		6333		5 240	44	0,5		48	7,5	
4 3 1958		6.804		3 700	50	0,6	0,4	41	8	
26 7 1958		7.041		3740	52	0,5	0,5	37	8	
15 3 1960		8685		6.620	42	1	1	43	13	
12 4 1960	P32 = 3mc	—		—	—	—		—	—	
30 6 1960		8.540		5.200	51	4		42	3	
18 8 1960		7656		6 500	59	4		29,5	7,5	
17 11 1961		7552		5240	51	1		22	26	

Le 10 novembre 1955, l'enfant reçoit 2,5 milli-curies de P_{32}.

Le 26 décembre 1955, soit six semaines après le P_{32}, l'érythrose du visage a légèrement diminué. L'état général s'est un peu amélioré mais l'enfant est toujours asthénique. Ses céphalées sont beaucoup moins fréquentes, il a encore une ecchymose spontanée. Quant au nombre des globules rouges, il reste élevé à 7.650.000 et la viscosité à 15 (la normale étant 4 à 5).

Le 7 février 1956, il n'y a aucune amélioration clinique puisque la coloration du visage persiste avec des conjonctives hyperhémiées. L'état fonctionnel est stationnaire depuis décembre 1955, sans amélioration ni aggravation, mais surtout les globules rouges sont toujours très élevés à 8.020.000, la viscosité est à 8,1.

On décide de faire une nouvelle cure de P_{32} (trois mois après la première) à la dose de 3 milli-curies.

Le 31 juillet 1956, le visage est légèrement moins coloré, les céphalées existent toujours s'accompagnant de vomissements, l'enfant a peu d'appétit, il prend peu de poids (27 kg

Le taux des globules rouges est à 8.134.000.

Le 4 septembre 1956, l'enfant n'a pas de céphalées ni de vertiges, son état général est assez bon (le poids étant à 29 kg 600, il a pris 2,300 kg en un mois, la taille est à 1 m 36 Les globules rouges sont à 7.970.000.

En raison de ce taux élevé, on décide de faire un nouveau traitement par P 32, mais pour limiter au maximum l'inges tion d'un corps radio-actif chez un enfant aussi jeune, la pro- chaine rechute sera traitée par saignées.

Il reçoit 3 milli-curies de P 32.

Le 13 décembre 1956, en dix mois, cet enfant de 13 ans, a reçu 7,5 milli-curies de P 32 et ce n'est qu'avec cette do que l'on obtient un nombre d'hématies à 6.254.000.

Le 12 décembre 1957. Actuellement son état général est bon, il travaille normalement en classe, n'étant plus gêné pa des céphalées. Son visage demeure un peu coloré, mais il a toujou des ecchymoses faciles, des gingivorragies fréquentes et son taux de G.R. s'est élevé à 6.970.000.

Le 12 avril 1960. Philippe a maintenant 17 ans, il mesure 1 m 60 et pèse 50 kgs. Depuis 1957, il a été assez mal sui Quelques hémogrammes ont montré en 1957 et 1958 des globules roug entre 6.500.000 et 7.000.000. Aujourd'hui, il a une importante érythrose du visage avec des conjonctives très injectées. Il a, à nouveau, depuis quelques mois des céphalées et présente des gingi vorragies fréquentes, des otorragies. La vision, l'audition, sont normales. La rate n'est toujours pas perçue. Mais, surtout, son taux de G.R. est à 8.700.000 et la viscosité est considérablement élevée, supérieure à 16.

On décide alors de faire une nouvelle cure de P 32 et il reçoit 3 milli-curies.

Le 14 décembre 1961, il est convoqué à notre deman Il a 18 ans 1/2, mesure 1,62 m et pèse 51 kgs. Son érythrose

persiste, il n'a aucun signe fonctionnel mais a toujours des gingivorragies. On découvre une albuminurie qui sera étudiée. Le taux des G.R. est à 7.552.000 et la viscosité à 20,4.

Pendant toute cette période de l'évolution l'enfa a été suivi au centre des Isotopes du Groupe hospitalier Necker-Enfants-Malades, par le Professeur agrégé Tubiana, mais les parents habitant la province et ayant mal compris la maladie dont était atteint leur fils ne l'ont ramené que très irrégulièrement.

Ce cas nous semble particulièrement intéressant ca cet enfant a une polyglobulie de révélation précoce, puisqu'il existait une érythrose dès l'âge de deux ans et une polyglobulie importante. Il a reçu du P 32 dès l'âge de 8 ans. Sa croissance a été assez bonne puisqu'à l'âge de 18 ans 1/2 il mesure 1,62 m et pèse 51 kg (il a conservé le retard staturo-pondéral qu'il avait 12 ans 1/2).

Malheureusement, nous n'avons aucune radiographie squelette et nous ignorons comment sont ses cartilages de conjuga son. Les doses de P 32 étaient faibles, étant donné l'âge du mala (3 milli-curies au maximum) et en reprenant l'évolution, nous nou apercevons que l'efficacité du traitement n'a pas été grande puis que les globules rouges ne sont jamais descendus au dessous de 6.250.000. Cependant, l'enfant avait eu avant son traitement par P 32, de la radiothérapie splénique et les antécédents d'irradia-tions spléniques influenceraient défavorablement l'action du P 32 Nous pouvons nous demander si les doses ont été suffisantes ou si la polyglobulie est bien primitive.

TROISIEME OBSERVATION.-

Paul DEL... né le 20 septembre 1946, entre dans le service du Docteur Morin, Centre médico-chirurgical Foch à Suresnes, le 3 octobre 1960, à l'âge de 14 ans, envoyé par le Docteur Coste de Douai (Nord) pour une érythrose du visage et une splénomégalie.

I.- HISTOIRE DE LA MALADIE.-

Depuis le mois d'août 1960 (soit depuis deux mois environ) l'enfant souffre de la région splénique, surtout à l'effort (natation, course), la douleur irradie vers l'épaule gauche et s'accompagne de dyspnée.

Il signale aussi des épisodes de douleur sous-maxillaire droite, avec rougeur de l'hémiface droite et douleur oculaire droite s'accompagnant de photophobie.

Le 26 septembre 1960, il consulte le Docteur Coste pour un épisode avec vomissements, cyanose importante de la face surtout à droite et douleur splénique. C'est alors qu'une splénomégalie est découverte. Ces signes fonctionnels ont disparu spontanément en trois jours mais l'enfant est envoyé à Foch pour consultation.

II.- ANTECEDENTS PERSONNELS.-

On ne relève aucune maladie, aucune intoxication, aucune tendance hémorragique. L'enfant a simplement eu une amygdalectomie en 1955.

III.- ANTECEDENTS FAMILIAUX.-

Le père est en bonne santé, la mère se plaint d'une migraine droite.

Paul a deux frères, âgés de 5 et 11 ans, tous deux sont en bonne santé.

IV.- EXAMEN CLINIQUE.-

Cet enfant de 14 ans mesure 1 m 59 et pèse 44 kg (soit un poids légèrement inférieur par rapport à la taille).

Dès l'inspection on est frappé par l'érythrose du visage, marquée surtout au niveau des oreilles, et de la face dorsale des mains. Les muqueuses sont colorées, les gencives très rouges, les conjonctives sont injectées et les yeux un peu larmoyants.

L'examen de l'abdomen montre une rate palpable débordant de trois travers de doigts le rebord costal, ayant un bord antérieur facilement perçu. Le foie est normal. Il n'y a pas de masse abdominale.

Il n'y a pas d'adénopathie perceptible.

L'examen cardio-vasculaire est normal : bruits du

coeur normaux, pouls à 84, tension artérielle à 11-7, fémorales battantes, l'électrocardiogramme est normal.

L'examen pulmonaire est normal, on ne retrouve pas d'hippocratisme digital.

L'examen neurologique est normal.

On ne retrouve pas d'arthralgies ni de douleurs osseuses.

EN RESUME, au terme de l'examen clinique, on n'a aucun autres éléments qu'une érythrose du visage et une splénomégalie.

V.- EXAMENS COMPLEMENTAIRES.-

Ceux-ci vont permettre de poser le diagnostic de polyglobulie.

1.- Hémogramme du 5 octobre 1960 :

- hématies : 7.980.000,
- hémoglobine : 118 %,
- valeur globulaire : 0,71,
- leucocytes : 12.100
  - polynucléaires neutrophiles : 62)
  - polynucléaires éosinophiles : 7) 70 %
  - polynucléaires basophiles : 1)
  - lymphocytes :
    - petits : 15
    - grands : 3
  - monocytes : 12

Il existe donc une polyglobulie avec une augmentation d'hémoglobine s'accompagnant d'une leucocytose. Le taux des plaquettes n'a pas été mesuré. Cette polyglobulie est confirmée le lendemain :

- hématies : 8.200.000,
- Hb . : 123 % ; V.G. : 0,75.

2.- le myélogramme montre une moelle riche :

- hémocytoblastes	1
- myéloblastes	0,5
- promyélocytes neutrophiles	2
- myélocytes neutrophiles	17
- myélocytes éosinophiles	3
- métamyélocytes neutrophiles	36
- polynucléaires neutrophiles	22
- polynucléaires éosinophiles	2,5
- petits lymphocytes	15
- monocytes	1

avec une forte érythroblastose médullaire à 49 %

- érythroblastes basophiles	6
- érythroblastes polychromatophiles	36
- érythroblastes orthochromatiques	7

3.- Etude des hématies :

Diamètre moyen des hématies :

- par la méthode micrométrique : 8 μ
- à l'aide d'un hémodiffractomètre : 7,5 - 8,5 μ

V.S. : à la première heure : 1

à la deuxième heure : 2.

4.- La crase sanguine montre un taux de prothrombine à 62 %.

5.- Le dosage du fer sérique :

(dosage pratiqué selon une modification de la technique de Hemmeler)

70 γ (la normale est à 130)

6.- La ponction splénique, enfin, montre un splénogramme d'apparence normale. La série granulocytaire ne compte que 8 % environ des éléments et est représentée par des polynucléaires (probablement apportés par le sang).

Au terme de ces examens, il semble que l'on puisse parler de polyglobulie essentielle devant l'érythrose du visage, la splénomégalie, la polyglobulie avec hémoglobine élevée, la leucocytose, le fer sérique un peu bas et l'érythroblastose médulaire.

VI.- ETIOLOGIE.-

On peut éliminer avec certitude :

1.- Une cardiopathie congénitale devant l'absence de signes cliniques, radiologiques et électrocardiographiques.

2.- Une pneumopathie chronique devant l'absence de signes cliniques et radiologiques. Signalons que la radiographie montre simplement une hypervascularisation de la trame avec opacité anormale des hiles, liée à l'augmentation de la masse sanguine.

3.- Une tumeur rénale (avec, peut-être, un peu moins de certitude) la diurèse est entre 1 litre et 2 litres, l'urée sanguine est à 0,30 g par litre, il n'y a pas de protéinurie. L'examen cytobactériologique des urines montre :

- des leucocytes plus ou moins altérés,
- quelques hématies plus ou moins altérées,
- de l'entérocoque à l'uroculture.

Enfin, l'urographie intraveineuse n'a pas été pratiquée.

4.- Une lésion digestive, l'acidité gastrique est normale.

D'autres examens ont montré :

1.- une glycémie à 1,20 g et 1,40 g par litre sans glycosurie,

2.- un B.W. négatif.

DATES	TRAITEMENT	Lignée Rouge		Lignée Blanche					Plaquettes
		Hematies par mm3 (en milliers)	Hb %	Leucocytes par mm3	Formule Leucocytaire				
					Poly N.	Poly E.	Poly B.	Lympho	Mono
5.10.1960		7.980	118	12100	62	7	1	18	12
6.10.1960		8.200	123						
20.10.1960	I_{32} = 3 mc	6.840		13000	80	7		11	2
22.11.1960		6.510	100	8100	63	6	1	27	4
20.12.1960		5.620	90	6700	60	1		33	6
7.1.1961		5.120	100	6300	52	1		38	9

tableau n° 7

VII.- TRAITEMENT ET EVOLUTION.- -tableau nº 7 -

Le 20 octobre 1960, l'enfant est montré au Profes
seur agrégé Tubiana, au laboratoire des Isotopes du Groupes Neck
Enfants-Malades, qui, malgré le jeune âge du malade, confirme le
diagnostic de polyglobulie primitive et décide, en raison des
troubles fonctionnels, de traiter l'enfant par une petite dose d
Phosphore radio-actif. Il reçoit une dose unique de 3 milli-curi
de P_{32}.

L'évolution est favorable puisque l'on voit progr
sivement :

1.- le taux des hématies baisser,

2.- le taux des globules blancs diminue également,

3.- la disparition des signes cliniques.

Le 7 janvier 1961, soit deux mois et demi après l
première cure, l'état général est bon. S'il reste quelques gingi-
vorragies lors du brossage des dents, l'érythrose du visage a
disparu ainsi que les douleurs spléniques lors de l'effort.

- Le poids est à 46 kg, la taille à 1 m 60,
- La rate n'est plus palpable,
- La numération-formule sanguine montre :
  - hématies : 5.120.000,
  - Hb. : 100 % ; V.G. : 1,
  - leucocytes : 6.300

- polynucléaires neutrophiles : 52
- polynucléaires éosinophiles : 1
- lymphocytes :
  - petits : 37
  - grands : 1
- monocytes : : 9
- La viscosité est normale à 5,9.

Nous n'avons eu aucune nouvelle de cet enfant depuis.

DIAGNOSTIC D'UNE POLYGLOBULIE.

La polyglobulie (ou polycythémie) est caractérisé par l'augmentation notable du taux des globules rouges. Nous exigerons un taux trouvé supérieur à 6 millions à plusieurs examens répétés. Il existe des polyglobulies relatives et des polyglobuli vraies (absolues) ; parmi ces dernières les unes sont secondaires et les autres primitives, c'est la maladie de Vaquez.

POLYGLOBULIE RELATIVE ET POLYGLOBULIE ABSOLUE.

La différenciation entre ces deux formes ne peut être faite ni sur le nombre des hématies, ni sur le taux de l'hémoglobine, ni sur la valeur de l'hématocrite, mais seulement sur l'étude du volume sanguin total.

En effet, ce qui caractérise la polyglobulie, qu'elle soit absolue ou relative, c'est une élévation du nombre des hématies (normalement 4.500.000 chez la femme, 5.000.000 chez l'homme), l'élévation du taux de l'hémoglobine (15 g. pour 100 c de sang) et de l'hématocrite (40 %).

Au contraire, si l'on étudie le volume sanguin total, le volume globulaire et le volume plasmatique, on s'

aperçoit qu'il en est différemment. Nous retiendrons comme valeu normales, celles données par R. ANDRE et A. COMBRISSON (2) et obtenues en mesurant le volume globulaire à l'aide d'hématies marquées par le Cr 51 chez l'adulte idéal (il y a un facteur de correction à apporter si le poids n'est pas en rapport avec la taille).

tableau nº 8.-

	♂	♀
Volume sanguin total	68 cm3 / kg	66 cm3 / kg
Volume plasmatique total	41,5 cm3 / kg	41,5 cm3 / kg
Volume globulaire total	26,5 cm3 / kg	24,5 cm3 / kg

1.- Dans la polyglobulie absolue l'augmentation du volume sanguin total est due à une augmentation du volume globulaire total, alors que le volume plasmatique est normal ou abaiss

2.- Dans la polyglobulie relative, il y a une hémo concentration par abaissement du volume plasmatique total alors que le volume globulaire est normal.

I.- POLYGLOBULIE RELATIVE.-

Dans les premiers temps il faut éliminer la polyglobulie relative liée à une fuite des liquides extra-cellulaires entraînant ainsi une hémo-concentration. Elle peut se rencontrer

1.- Chez tout sujet déshydraté, surtout par vomissements ou diarrhées prolongés de quelque origine qu'ils soient.

2.- Chez les sujets récemment conduits en hautes altitudes. Dans un second temps, un polyglobulie absolue des hautes altitudes s'installera (60).

3.- Enfin, LAWRENCE (60) décrit la polyglobulie du Stress , survenant surtout chez les hommes entre 16 et 75 ans (avec une moyenne de 45 ans). La moitié de ces sujets étaient hypertendus, ils avaient un poids nettement supérieur à la normal et la moitié étaient anxieux ou psychotiques mineurs. Il s'agit bien d'une polyglobulie relative, car tous les malades avaient un volume plasmatique anormalement bas et un volume globulaire norma L'étude de la formation des hématies par le fer radio-actif montrait une vitesse de renouvellement normal. Cette hémoconcentrati pouvait peut-être être rapportée à une anoxie liée au stress.

II.- POLYGLOBULIE ABSOLUE SECONDAIRE.-

Après avoir affirmé le diagnostic de polyglobulie absolue et avant de parler de polyglobulie vraie, il faudra élimi ner toute cause responsable d'une polycythémie secondaire. Depuis

quelques années, l'attention a été plus particulièrement attirée sur l'existence de polyglobulies consécutives au développement de tumeurs viscérales, en particulier des reins et du cervelet. Nous y reviendrons plus spécialement.

A.- POLYGLOBULIE LIEE A UNE ANOXIE.

L'accroissement du nombre absolu des globules roug circulants est connu depuis très longtemps dans les états anoxiques. Il s'observe lorsque l'oxygénation du sang se trouve diminu et son degré suit d'assez près celui de l'appauvrissement du sang en oxygène.

1.- Polyglobulie des affections cardio-pulmonaires

Elle est liée à un trouble de l'hématose et s' accompagne non seulement de cyanose, mais souvent de macrocytose et d'une baisse importante de la saturation du sang artériel en oxygène. Il n'y a pas de splénomégalie et, en général, pas d'augmentation du nombre des plaquettes et des leucocytes. Les études de la vitesse de renouvellement du Fer dans les hématies montrent une augmentation d'érythropoïèse qui est plusieurs fois la normal mais compatible avec le volume globulaire total, contrairement à ce que l'on voit dans la polyglobulie vraie.

On retrouve l'affection causale, qu'il s'agisse

d'une cardiopathie congénitale cyanogène ou acquise (artérite pulmonaire, symphyse du péricarde) ou d'une affection pulmonaire chronique (emphysème, sclérose). Mais il faut noter qu'une insuffisance ventriculaire droite complique volontiers une affection pulmonaire chronique : le diagnostic de la variété de la cyanose peut devenir plus complexe.

2.- Polyglobulie des hautes altitudes.

Paul BERT (11) le premier a insisté sur ce fait dès 1878. LAWRENCE, HURTADO et coll. (60) firent des études approfondie au Pérou. La baisse de la pression barométrique entraîne une baisse de la saturation en oxygène du sang artériel et les sujets vivants depuis un certain temps en hautes altitudes ont une polyglobulie absolue par augmentation de la masse globulaire totale, par érythropoïèse accrue. Cette polyglobulie est classiquement assez bien supportée, mais les troubles et même les accidents propres à la maladie de Vaquez peuvent survenir.

3.- Polyglobulie au cours de paralysie respiratoire avec atteinte des centres bulbaires (surtout dans la poliomyélite).

Le trouble de la ventilation pulmonaire entraîne une polyglobulie qui sera un des éléments permettant d'apprécier l'adaptation des procédés de respiration artificielle.

4.- Polyglobulie avec taux réduit d'hémoglobine capable de fixer l'oxygène.

Cette réduction peut s'observer :

a.) lors d'une intoxication chronique par oxyde de carbone, aniline ou dérivés du goudron,

b.) du fait de l'existence d'une hémoglobine anormale, soit sulfhémoglobine, soit méthémoglobi
Nous évoquerons dans le chapitre consacré à l'enfant la méthémoglobinémie congénitale.

B.- POLYGLOBULIE ET TOXIQUES.-

1.- Cobalt.

L'action stimulante de la production érythrocytai du cobalt est connue avec les polyglobulies chez les animaux et l'homme. Par l'intérmédiaire d'un mécanisme encore obscur, le cobalt entraînerait une polyglobulie (hématies de morphologie et de durée de vie normales), une réticulocytose et une augmentatio de la masse globulaire. Il y aurait un excès de production d'érythropoïétine induite par le cobalt.

2.- Rayons X et radium.

Ils peuvent être à l'origine d'une polyglobulie transitoire, prélude d'une aplasie myéloïde.

3.- Poisons hématopoïétiques.

Ils peuvent déterminer à petites doses ou à une période initiale une polyglobulie réactionnelle. Citons l'arsenic le phosphore, les poisons hémolytiques et méthémoglobinisants (aniline, nitrates).

C.- POLYGLOBULIE ET GLANDES ENDOCRINES.

La polyglobulie ne se rencontre pas dans les grandes maladies endocriniennes, touchant le corps thyroïde, les glandes sexuelles et les surrénales. Il reste le problème de la polyglobulie décrite dans la maladie de Cushing : le taux des hématies circulantes est augmenté d'une façon inconstante entre 5 et 6 millions ; parallèlement, il peut exister une augmentation de l'hémoglobine et une érythroblastose médullaire. La région diencéphalo-hypophysaire joue certainement un rôle dans l'érythropoïèse. Expérimentalement, chez les animaux hypophysectomisés, le taux des hématies s'abaisse de 30 %, la moelle est hypoplasique avec une baisse de l'érythroblastose médullaire, et la réponse polycythémique à l'anoxie est abaissée, même si ces animaux reçoivent des extraits hypophysaires l'anémie persiste. A l'inverse, il semble y avoir une stimulation de la production d'érythrocytes chez les animaux normaux recevant de l'antéhypophyse fraîche. Si ces faits suggèrent l'existence d'une hormone hypophysaire jouant

un rôle dans l'érythrogénèse, elle n'a pas été isolée. Signalons enfin, que l'irradiation de l'hypophyse n'est pas convaincante su ce point : chez quatre sujets ayant un hyper-fonctionnement pitui taire, les résultats sont douteux pour deux et négatifs pour les deux autres, chez cinq sujets ayant une polycythémie vraie, les résultats sont négatifs.

D.- POLYGLOBULIE ET SYSTEME NERVEUX.

L'association d'une polyglobulie et d'une malformation cérébrale est connue. La localisation de la tumeur dans la région du troisième ventricule conduit à se demander si elle n'agit pas en stimulant les centres régulateurs de l'érythropoïès que certaines données physiologiques permettraient de situer dans la région hypothalamo-hypophysaire, comme nous venons de le voir.

De toute façon ces polyglobulies sont modérées et ne constituent qu'une anomalie biologique dans le tableau neurologique d'une tumeur cérébrale. Mais rappelons que des troubles nerveux peuvent venir compliquer une polycythémie vraie.

Beaucoup plus intéressante est l'association d'une polyglobulie et d'un hémangioblastome du cervelet sur laquelle nous allons revenir.

E.- POLYGLOBULIE ET TUMEURS VISCERALES.

Depuis quelques années, les différents auteurs ont beaucoup insisté sur les polyglobulies d'origine tumorale. Cette étiologie est très importante, non seulement parce que la polyglobulie secondaire à des caractères bien particuliers, peut être curable par éxérèse de la tumeur, mais surtout parce que l'étude ces polyglobulies permettra de mieux comprendre le mécanisme de l'érythropoïèse. Dans la majorité des cas, la polyglobulie est associée à une tumeur rénale, plus rarement à un hémangioblastome cérébelleux ou encore à des tumeurs variées, utérines, hépatiques gastriques.

I.- CARACTERES DES POLYGLOBULIES SECONDAIRES.-

C'est une polyglobulie absolue, mais elle est modérée et s'accompagne d'une augmentation de l'hématocrite, de l'hémoglobine, du volume globulaire total et de l'érythroblastose médullaire.

Cette polyglobulie est particulière : elle est isolée (ne s'accompagnant pas d'une augmentation du nombre des leucocytes et des plaquettes). Il n'y a pas de splénomégalie. Si le diagnostic de tumeur n'a pas été porté ou si le traitement chirurgical est impossible, les moyens de thérapeutique habituels (saignées ou P 32) se montrent le plus souvent inefficaces.

II.- POLYGLOBULIE ET TUMEUR DU REIN.-

BLISS (13) (en 1929 aux Etats Unis) et MEDVEI (68) (en 1934 en Autriche) ont rapporté chacun un cas d'association de cancer du rein avec une polyglobulie, mais avec FAIRLEY (31) en 1945 et FORSELL (34, 35) en 1946, on commença à penser qu'il ne s'agissait pas d'une simple coïncidence fortuite, d'autant plus que la néphrectomie entraînait une rémission de la polyglobulie et que la récidive de la tumeur ou l'apparition de métastases (38) s'accompagnait d'une rechute de la polyglobulie. Dès lors l'attention était attirée sur les rapports entre la polyglobulie et la tumeur rénale et sur la possibilité d'un trouble hématologique secondaire à la tumeur.

HAMBURGER (42) en 1961, retient avec certitude 62 observations de cancers du rein dont 94,6 % étaient des épithéliomas à cellules claires. La fréquence de cette association est difficile à préciser (certains cancers du rein n'ayant pas été étudiés au point de vue hématologique) mais apparaît rare : dans les grandes statistiques 1,6 à 2,6 % des cancers du rein avaient une polyglobulie, et chez seulement 1,2 à 4,4 % des malades polyglobuliques, on découvrait un cancer.

L'association tumeur bénigne du rein et polyglobulie est beaucoup plus rare. HAMBURGER en rapporte 20 cas, dont

trois personnels. Parmi ces 20 cas il y avait 13 affections kyst
ques (polykystose ou kystes solitaires, uni ou bilatéraux), 5 ca
d'hydronéphroses et 2 tumeurs bénignes solides.

Ces tumeurs rénales touchent plus volontiers les hommes, mais sans préférence d'âge, surtout pour les tumeurs bénignes (entre 5 et 70 ans).

Les circonstances des découvertes de cette associ
tion sont variables. Dans certains cas, l'affection rénale domine le tableau, mais le problème est tout autre lorsque l'affection rénale est au second plan, la polyglobulie se présentant comme essentielle. On tiendra le plus grand compte d'une hématurie mac
copique (complication classique de la polycythémie vraie, mais e
fait exceptionnelle) et son existence fera suspecter un cancer rénal. On ne saurait trop insister sur l'urographie intraveineus
contrôlée au moindre doute par une pyélographie ascendante ou un
artériographie rénale.

Mais par ailleurs, les polyglobulies, quelle que soit leur étiologie, peuvent retentir sur le rein : les complica-
tions vasculaires rénales (liées à de fortes polyglobulies) sont exceptionnelles ainsi que la lithiase rénale unique (la cristal
lurie sans lithiase vraie, conséquence de l'hyperuricémie, est pl
fréquente) et l'hématurie. La protéinurie, par contre, se rencon-
tre plus souvent.

III.- POLYGLOBULIE ET HEMANGIOBLASTOME DU CERVELET.-

L'hémangioblastome du cervelet est exceptionnel (2 % des cas des tumeurs cérébrales), mais la polyglobulie y est beaucoup plus fréquente que dans la tumeur rénale, atteignant 9 à 20 % selon les auteurs. (16, 17).

Le premier cas fut rapporté en 1929 par OPPENHEIME (80). En 1943, CARPENTIER et SCHWARTZ (20), à propos de deux cas, évoquent la possibilité d'un lien entre la polyglobulie et l'hémangioblastome cérébelleux, l'ablation de la tumeur s'étant accompagnée d'une disparition durable des modifications sanguines

Sur le plan clinique l'association peut revêtir deux aspects différents : aucun signe n'attire l'attention sur le système nerveux central, en dehors des céphalées si fréquentes d'ailleurs dans la maladie de Vaquez, et c'est l'apparition secondaire de quelques signes neurologiques qui conduira aux investigations. Toutefois, cette polyglobulie porte uniquement sur la lignée érythrocytaire. Dans d'autres cas, il existe des signes évoquant une tumeur de la fosse postérieure, avant tout, des signes d'hypertension intra-crânienne, mais aussi des signes cérébelleux souvent plus tardifs et la polyglobulie n'est qu'un élément du tableau.

L'observation rapportée par WALDMANN en 1961 (95) est intéressante car le malade fut étudié complètement par les

radio-isotopes, notamment par fixation de Fer 59 qui montra une hyperproduction de globules rouges mais l'absence de fixation au niveau de la tumeur.

IV.- POLYGLOBULIE ET CANCER PRIMITIF DU FOIE.-

L'association polyglobulie et cancer du foie fut évoquée la première fois en 1958 par Mac FADZEAN (65) qui rapporte 17 cas (le premier avait été décrit en 1932 par BECKER (6).

Mac FADZEAN (52) dans la dernière publication de 1961, confirme, en étudiant le volume globulaire avec hématies marquées au Cr 51, l'incidence antérieurement trouvée de 11,7 % de polyglobulie chez un malade atteint d'un hépatome. Pour cet auteur, la polycythémie serait de développement très rapide et l'apparition secondaire au développement du carcinome hépato-cellulaire.

FAUVERT, BENHAMOU et BOIVIN (33) rapportent, sur 33 cas de cancer primitif du foie, deux cas associés à une polyglobulie, soit 6 % des cas. La série de polyglobulies de ces auteurs est la seule grande série de la littérature qui comporte des hépatomes, deux cas sur 220 polyglobulies soit 1 %. Compte tenu de la rareté de l'hépatome, ce nombre est peut-être significatif. Il faut noter que cette polyglobulie est du type érythrocytose isolée.

V.- POLYGLOBULIE ET AUTRES TUMEURS.- - 9, 61 -

1.- La possibilité de relation de fréquence avec le cancer de la thyroïde a été soulevée mais non prouvée. D'une part, par LAWRENCE qui rapporte sur 20 cas de cancers observés chez des polyglobuliques, 3 cas de cancer du rein, 2 cas de cance de la thyroïde et 1 cas associant les deux ; d'autre part, par J. BERNARD et TUBIANA qui ont un seul cas de cancer de la thyroïd s'accompagnant d'une polyglobulie, mais avec leucocytose et splénomégalie.

2.- Si les tumeurs cortico-surrénaliennes peuvent s'accompagner de polyglobulie, elles ne figurent dans aucune des grandes statistiques de polycythémie. Par contre, dans le cadre strict des cortico-surrénalomes malins sa fréquence semble élevée avoisinant 30 %.

3.- Certains lutéomes ovariens (55) avec polyglobulie seraient à rapprocher de ce groupe. L'exérèse de la tumeur entraîne la disparition de la polyglobulie.

Avant d'essayer d'expliquer les polyglobulies de ces tumeurs nous voulons signaler l'étude statistique de J. BERNARD et TUBIANA (9) portant sur 227 polyglobulies traitées par P 32. Les malades ont été suivis pendant une période moyenne de 6 ans 1/2 ; 17 cas de cancers associés ont été notés (7,4 %), sur 38 décès observés dans la série, 5 sont dus d'une façon

certaine à un cancer, soit 13 % des cas. L'étude statistique mont que dans cette série, la polyglobulie n'entraîne pas une augmenta tion significative du risque cancer en général. Par contre, l'ana lyse des types du cancer révèle une augmentation tout à fait anor male et significative du cancer du rein chez ces sujets. La fréquence du cancer de la thyroïde peut être suspectée, mais non affirmée. Il n'existerait pas de relation particulière entre les autres types de cancer.

VI.- TUMEURS ET FACTEUR ERYTHROPOIETIQUE.-

La possibilité d'une régulation hormonale de l' érythropoïèse a été envisagée dès 1906 à la suite des travaux de CARNOT et DEFLANDRE (19). L'activité érythropoïétique serait due à un ou plusieurs facteurs sériques existant à un faible degré à l'état normal et à un taux beaucoup plus élevé après stimula- tion (saignée, hypoxie, cobalt) ce serait "l'hématopoïétine" ou "érythropoïétine". Ceci fut confirmé expérimentalement chez l' animal. Une fois admise l'existence de ce facteur érythropoïétiqu on s'est efforcé d'en découvrir le lieu de formation.

a.) L'origine rénale du facteur érythropoïétique doit être retenue.

Cliniquement : certains faits sont en faveur de cette hypothèse.

- 1º l'anémie sévère avec hypoplasie médullai de l'insuffisance rénale chronique et aiguë,
- 2º l'existence de polyglobulie au cours de certaines tumeurs bénignes ou malignes du rein.

Expérimentalement : les travaux de JACOBSON (49) chez le rat, montrent que l'éxérèse des divers organes ne modifie pas l'érythropoïèse, seule la néphrectomie la diminue. La simple ligature des uretères laisse persister une activité érythropoïétique. Les travaux de NAETS et ceux de RICHET (4) viennent confirmer la possibilité que le tissu rénal exerce une action stimultanée de l'érythropoïèse.

L'extraction d'érythropoïétine à partir de reins d'animaux normaux s'était soldée jusqu'en 1960 par des échecs. J.P. NAETS (74, 75) montre alors que des extraits rénaux sont plus actifs chez le chien préalablement saigné que les extraits de foie et de rate. LAGRUE et BOIVIN (59) montrèrent directement la présence d'une substance stimulant l'érythropoïèse dans les extraits de reins de rat et de lapin ; mais pour ces auteurs la découverte du facteur érythropoïétique ne prouve pas avec certitude qu'il ait été produit dans le rein : il est possible que ce facteur soit concentré plus activement par le rein de petits animaux que par celui des gros.

Toutefois, la nature exacte de ce facteur érythropoïétique rénal, l'endroit où il prend naissance dans le rein, son mécanisme d'action sur l'érythropoïèse médullaire (soit direct, soit par l'intermédiaire de la transformation d'un précurseur inactif) sont encore autant d'inconnues.

b.) Tumeur rénale et substance érythropoïétique.

Devant l'association polyglobulie-tumeur rénale, plusieurs auteurs ont cherché à mettre en évidence une activité érythropoïétique soit dans le plasma, supérieure à la normale, soit dans les extraits préparés à partir du tissu tumoral.

JONES et PAYNES (51, 83) (1960) ont étudié l'activité érythropoïétique plasmatique de deux malades ayant, l'un une hydronéphrose unilatérale, l'autre une polykystose rénale unilatérale. Avant néphrectomie, l'activité érythropoïétique a été trouvée très supérieure à la normale, après néphrectomie, elle était voisine de la normale. Parallèlement, la vitesse de renouvellement du fer plasmatique initialement accrue, revint à la normale et l'on obtint une disparition de la polyglobulie.

HEWLETT (1960) (46) trouve que l'activité érythropoïétique d'extraits d'épithélioma rénal associée à une polyglobulie était significativement plus élevée que celle d'extraits rénaux divers préparés dans les mêmes conditions. Cette différence d'activité érythropoïétique existant avec le parenchyme rénal sain extra tumoral, semble prouver que le facteur érythropoïétique

prend naissance au sein même de la tumeur. NIXON (1960) (78) fit la même constatation à propos d'un kyste solitaire du rein et suggère que le facteur érythropoïétique rénal était fourni en excès au niveau du kyste lui-même et non dans le tissu rénal norm extra-kystique.

c.) Hémangioblastome cérébelleux et substance érythropoïétique.

La secrétion ou l'activation par l'hémangioblastom d'un facteur érythropoïétique est la dernière en date des hypothèses émises pour expliquer l'association avec une polyglobulie. Comme dans les tumeurs rénales elle expliquerait l'hyperplasie isolée de la série rouge, disparaissant après exérèse pour réapparaître en cas de récidive.

WALDMANN et LEVIN (1961) (95) montrent une activit érythropoïétique nette, retrouvée à partir d'un kyste tumoral cérébelleux. De même BOUSSER (1961) (17) trouve des différences d'activité érythropoïétique à partir d'un hémangioblastome mais non statistiquement significatives.

On ne peut affirmer qu'il existe une parenté entre l'érythropoïétine formée en réponse à l'anoxie ou l'anémie et la substance active de l'hémangioblastome.

La découverte de ce facteur érythropoïétique, tout en suggèrant la possibilité que le cervelet normal dans la fosse postérieure puisse jouer un rôle dans le contrôle de la productio

des globules rouges, ne le prouve pas avec certitude. Il faut noter que les hémangioblastomes hémisphériques ayant la même structure histologique que les cérébelleux ne s'accompagnent pas de polyglobulie.

POLYGLOBULIE VRAIE.

Cette affection décrite par VAQUEZ en 1892 (93) et Osler en 1903 (81), frappe avant tout les adultes entre 45 et 60 ans (la moyenne d'âge, de 52 ans, est sans doute maximum car les signes de début sont insidieux), avec un peu plus de fréquence les hommes (53 %) (60).

1.- PRINCIPAUX SYMPTOMES.-

Les principaux symptomes devant lesquels on est amené à faire le diagnostic de polyglobulie vraie sont, par ordre décroissant : l'érythrocyanose, les céphalées, la dyspnée avec ou sans orthopnée, les éblouissements et les vertiges, les troubles oculaires, les précordialgies, le prurit, les douleurs épigastriques, les douleurs articulaires, les thromboses cérébrales, coronaires ou autres, les hémorragies surtout gastriques. La variété des symptomes est telle que de nombreuses maladies peuvent être évoquées devant ce début. Parfois même, c'est l'hémogramme fait d'une façon systématique, qui conduit au diagnostic.

Il y a peu de signes cliniques en dehors de l'érythrocyanose du visage et des extrémités (62 %), de la splénomégalie (60 à 70 %) dont l'importance est assez variable, d'une hépatomégalie modérée (33 %). Une hypertension artérielle portant à la fois sur les pressions systolique et diastolique est assez souvent retrouvée, mais surtout il n'y a aucun signe clinique pouvant évoquer une polycythémie secondaire.

2.- L'étude de l'hémogramme :

montre l'augmentation du taux des hématies pouvant dépasser 10 millions, avec augmentation de l'hémoglobine souvent supérieure à 20 g par 100 cm3. Il existe très fréquemment une hyperleucocytose dépassant 10 à 15.000 et même plus, et une hyperplaquettose. Les dosages sanguins sont normaux en dehors de l'acide urique, parfois élevé . Le myélogramme montre une érythroblastose médullaire avec parfois une hyperplasie de la série blanche et souvent des mégacaryocytes abondants.

3.- L'appréciation du volume sanguin :

montre une augmentation de la masse sanguine liée à une augmentation du volume globulaire, mais non proportionnelle car le volume plasmatique total est souvent abaissé. Les hématies marquées au Cr 51 permettent de calculer très précisément le volum globulaire qui a beaucoup plus de valeur que l'hématocrite. En effet, l'hématocrite augmentée ne tient pas compte de la masse

sanguine totale et peut être trompeuse s'il existe une fuite plas matique. La viscosité, elle aussi élevée, est de grande valeur car elle est proportionnelle au nombre de globules rouges.

4.- L'étude du métabolisme du Fer (69, 53).

Grâce à l'utilisation du Fer radio-actif, Fe 59 apporte de précieuses indications sur la pathogénie des polyglobulies. En effet, la polycythémie pouvait être due soit à une production excessive de globules rouges par la moelle, soit à un défaut de destruction, soit enfin à l'association des deux. La présence de cellules immatures et polychromatophiles dans le sang ainsi que l'hyperplasie érythroblastique de la moelle osseuse sar métaplasie, suggéraient une augmentation de l'érythropoïèse. L' exploration au Fe 59 vient confirmer cette hypothèse :

a.) le fer plasmatique est abaissé (92),

b.) la période de décroissance du fer plasmatique (c'est-à-dire le temps nécessaire à la disparition de la moitié de la radio-activité injectée) est très abaissée : 10 à 60' (normale 70 à 120'),

c.) la vitesse de renouvellement du fer plasmatiqu (quantité du fer plasmatique renouvelé dans l'unité de temps) est considérablement augment surtout si l'on tient compte de l'abaissement du fer plasmatique : 0,40 - 0,47 mg/kg/24 h. (normale : 0,35)

d.) le taux d'utilisation du Fe 59 par les globule
rouges est augmenté, atteignant souvent des ta
supérieurs à 90 % en 10 jours environ (normale
75 % en 15 jours).

Tous ces résultats viennent traduire une hyper-
production de globules rouges par la moelle.

e.) On peut apprécier, grâce à des comptages exter
l'incorporation du Fe 59 au niveau de la moell
osseuse, du foie et de la rate. Il y a une inc
poration très rapide de la moelle alors que la
radio-activité du foie et de la rate est modér
traduisant la non participation de ces organes
à l'érythropoïèse.

5.- LA survie des hématies marquées au Cr 51 ou N
serait normale. Cependant BERLIN et coll. (7) en utilisant les
hématies marquées au C 14 suggèrent dans certains cas l'existence
de deux populations de globules rouges, l'une ayant une durée de
vie normale, l'autre une durée de vie courte.

6.- L'étude du facteur érythropoïétique plasmatiqu
(76).

La présence d'un facteur érythropoïétique n'a pas
encore été prouvée avec certitude dans les polycythémies primitiv
CONTOPOULOS et coll. (23) trouvèrent à partir du plasma de 9 mala
des sur 12, une augmentation significative du volume des hématies

et du taux de l'hémoglobine après injection à des rats hypophysectomisés. LINMAN et BETHELL (64) eurent également, chez deux malade une activité nette. D'autres auteurs, notamment CLOTTEN (22) ne retrouvèrent pas cette activité,mais l'absence de méthodes satisfaisantes de dosages de l'activité érythropoïétique rend difficile ces recherches. Il faut rappeler que dans les polyglobulies expérimentales obtenues par injection de plasma actif (plasma d'animal saigné ou rendu anémique) seule la lignée rouge est atteinte, alors que dans les polyglobulies primitives les lignées myélocytaires et plaquettaires sont souvent augmentées.

7.- Les complications peuvent être à la fois hémorragiques et thrombotiques :

a.) les hémorragies sont assez fréquentes, soit à type de gingivorragies, d'epistaxis, d'ecchymoses ou d'hématomes, soit surtout d'hémorragie digestives plus impressionnantes que graves (rarement en rapport avec un ulcère gastéro-duodénal), ayant peu de retentissement vasculaire ou sanguin (car jouant le rôle de véritables saignées),

b.) les thromboses artérielles touchent avant tout les artères des membres inférieurs et les coronaires, et les thromboses veineuses sont surtout cérébrales, pouvant entraîner des accidents oculaires ou neurologiques (ictère

apoplectique, hémiplégie).

II.- PROBLEME DES POLYGLOBULIES ET HEMOPATHIES MALIGNES.-

LAWRENCE (60, 61) en reprenant les statistiques de différents auteurs pense que plus de 20 % ont développé une leucémie. L'incidence de la leucémie après P 32 n'est pas supérieure à celle rapportée après d'autres formes de traitement et est probablement plus basse. Pour TUBIANA et coll. (91), la fréquence de l'hémopathie maligne (leucémie myéloïde, splénomégalie myéloïde et métaplasie érythromyéloïde) semble plus élevée dans certaines formes avec taux de leucocytes plus élevé dès le départ, importante splénomégalie, phase de rémission courte, nécessité des doses importantes de P 32. Pour FAUVERT et coll. (32), la transformation en leucose aiguë serait beaucoup plus fréquente qu'avant P 32 (cependant dans leur statistique le pourcentage est légèrement plus bas que dans celles des auteurs américains). La survenue d'un syndrome myéloprolifératif ne doit pas être imputée au P 32.

Dans la polycythémie vraie, l'évolution vers la leucémie ou toute autre hémopathie maligne serait naturelle, puisque sous l'influence d'un stimulus le tissu mésenchymateux primitif prolifère rapidement. Au début, la réponse est avant tout érythrocytaire (mais il y a déjà passage de cellules immatures dans le sang avec thrombocytose). Secondairement l'activité érythroïde commence à s'affaiblir et l'activité leucoblastique et mégacaryocytique s'accèlère. Il s'agit d'une panmyélose, sur laquelle ont

insisté WASSERMAN (97,98) et LAWRENCE (60).

III.- TRAITEMENT.-

Le traitement doit avoir trois buts : contrôler la prolifération exagérée des cellules hématiques, pallier aux complications qui en résultent, procurer une amélioration symptomatique pendant une période aussi longue que possible. Différentes thérapeutiques ont été proposées et employées avec plus ou moins de succès et le P 32, préconisé dès 1940 par LAWRENCE (60), est certainement le plus utilisé dans la polyglobulie.

1.- Les saignées :

Malgré l'action stimulante secondaire des organes hématopoïétiques et l'inconstante efficacité, les saignées peuvent être employées dans les formes modérées seules, ou dans les formes sévères avec P 32. Cependant, elles peuvent entraîner une sidéropénie, une hypochromie et une microcytose. Il faut en rapprocher l'ankylostomose, abandonnée maintenant.

2.- La phenylhydrazine :

agissant par hémolyse n'est plus employée du fait de ses inconvénients (anémie sévère, effets toxiques sur le foie).

3.- La radiothérapie du squelette (locale ou totale)

n'a que peu d'indications, car elle a une action lente.

4.- Les antipaludéens de synthèse (Daraprine, malocide) peuvent entraîner des aplasies graves.

5.- Les moutardes à l'azote donnent des rémissions courtes.

6.- Le myléran, entraîne des rémissions beaucoup plus longues, mais nécessite une surveillance attentive (risque de leucopénie, d'anémie, de thrombopénie).

7.- Le P 32, donne dans la majorité des cas d'excellents résultats. La durée de la rémission est variable d'un sujet à l'autre, mais la longueur de la première est un bon élément d'appréciation du potentiel évolutif. Il peut être administré par voie intraveineuse (32) ou par voie buccale (92): En général, une dose unique de 1 milli-curie pour 10 kilos de poids; son action est lente et la rémission ne se fait souvent qu'après deux mois, entraîne une amélioration clinique et hématologique. La durée de la rémission est variable et les doses devront être répétées à des intervalles plus ou moins grands. Il existe des formes résistantes au P 32. Malgré la possibilité d'aplasie médullaire ou de leucose aiguë, le P 32 a amélioré d'une façon considérable le pronostic des polyglobulies, puisque la survie moyenne est de 14 ans (avant son emploi elle n'était que de 6 à 7 ans).

LA POLYGLOBULIE CHEZ L'ENFANT.

Si les polyglobulies primitives, mise à part la polycythémie familiale dite bénigne, sont exceptionnelles, les polyglobulies secondaires que nous rappelerons brièvement en insistant sur les causes plus particulières à l'enfant, apparaissent plus fréquentes.

I.- POLYGLOBULIE RELATIVE.-

Elle est liée à une hémoconcentration et se voit :

1.- Au cours de tout syndrome de déshydratation aiguë.

Par suite de l'hémoconcentration, le taux des globules rouges est souvent supérieur à 5 millions, lors des syndromes toxiques du nourrisson, secondaires à une perte brutale de liquide extra-cellulaire par diarrhée, vomissements, sueurs abondantes. La polyglobulie disparaît lorsque l'enfant est convenablement réhydraté.

2.- Lors d'un syndrome de perte de sel dans les insuffisances surrénales.

C'est ce que l'on rencontre dans l'hyperplasie

congénitale des surrénales. GOLD et coll. (38, 39) rapportent le cas d'un nouveau-né, du sexe masculin, ayant une hyperplasie des surrénales et observé dès le premier jour de la vie. Il présentait une polyglobulie néo-natale ayant persisté pendant le premier mois L'enfant mourut à 29 mois d'un syndrome de perte de sel. Les auteurs discutent une polyglobulie absolue ayant disparu secondairement, devant l'absence de signes cliniques et biologiques de déshydratation.

3.- Au cours de brûlures étendues.

II.- POLYGLOBULIE ABSOLUE SECONDAIRE.-

A.- POLYGLOBULIE NEO-NATALE PATHOLOGIQUE.

On constate chez le nouveau-né une polyglobulie physiologique avec macrocytose nette. Elle disparaît en quelques jours et est vraisemblablement liée à la modification de l'oxygénation du sang à la naissance, du fait de l'activité pulmonaire succèdant à l'anoxie relative de la circulation placentaire.

Mais certaines de ces polyglobulies sont pathologiques (21) chez quelques nouveau-nés. Dès les premières heures de la vie, il existe une érythrocyanose pouvant être rapidement masquée par l'ictère physiologique et s'accompagnant de dyspnée. Au deuxième jour, apparaissent des crises convulsives pouvant se répéter pendant plusieurs jours. L'examen du sang révèle une polyglobulie importante avec hémoglobine à 20 %, hyperréticulocytose, macrocytose et érythroblastose importantes. Sous l'influence de

l'oxygène et des saignées, les manifestations cliniques disparaissent, l'hémogramme se normalise. Ces troubles sont liés au ralentissement circulatoire secondaire à l'hyperviscosité sanguine : il y a une anoxémie à l'origine de l'érythrocyanose et de la souffrance cérébrale. Sa pathogénie serait assez proche de celle des polyglobulies d'adaptation avec augmentation de l'activité érythropoïétique. Il y a physiologiquement une certaine activité érythropoïétique néo-natale et ces formes prolongées n'en seraient que la simple accentuation.

B.- POLYGLOBULIES SECONDAIRES A UNE ANOXIE.

L'appauvrissement du sang en oxygène entraîne une polyglobulie réactionnelle.

1.- Polyglobulie des affections cardio-pulmonaires.

La polyglobulie chronique la plus fréquemment rencontrée dans l'enfance est celle des cyanoses. Il existe un aspect des téguments et des muqueuses différent de l'érythrose ; il n'y a pas de splénomégalie. La polyglobulie est souvent modérée mais peut atteindre 8 à 9 millions ; le diamètre des hématies est augmenté (8,5 à 9μ). Au niveau du fond d'oeil, on peut noter un aspect veineux des artères. Enfin, l'hippocratisme digital est toujours net dans la cyanose congénitale.

Cette polyglobulie se rencontre au cours :

- des cardiopathies congénitales cyanogènes : avant tout dans la tétrade de Fallot, mais aussi dans le rétrécissement isolé de l'artère pulmonaire, les malformations complexes du bulbe artériel, le syndrome d'Eisenmenger. Mais dans les formes, en apparence bien tolérées, avec cyanose discrète, des accidents paroxystiques en rapport avec la polyglobulie peuvent être dramatiques et un taux très élevé de globules rouges peut être une indication à l'intervention précoce, si elle est possible (79),

- des cardiopathies cyanogènes non congénitales, telles la symphyse du péricarde ou les artérites pulmonaires primitives ou secondaires à un rétrécissement initial,

- des affections chroniques pulmonaires. Toute affection pulmonaire entraînant un trouble de l'hématose pulmonair peut s'accompagner de polyglobulie. C'est le cas des kystes pulmonaires, des dilatations des bronches, sclérose fibro-kystique du pancréas avec lésions broncho-pulmonaires, des fibroses pulmonaire primitives.

Dans tous ces cas la polyglobulie est compensatrice et fait partie de l'affection. Le diagnostic est le plus souvent facile ; toutefois, l'étude de la saturation en oxygène du sang artériel peut être d'un grand intérêt, montrant un abaissement constant. Le degré de la polyglobulie suit d'assez près celui de la désaturation en oxygène. Si par une intervention, on arrive à

rétablir une oxygénation normale, la polyglobulie disparaît.

2.- Polyglobulie des hautes altitudes.-

Nous nous bornerons à citer la polyglobulie des enfants vivant à hautes altitudes, liée à une diminution de la tension en oxygène.

3.- Polyglobulie au cours des paralysies respiratoires avec atteinte des centres bulbaires (surtout dans la poliomyélite)

Le trouble de la ventilation pulmonaire entraîne une polyglobulie qui sera un des éléments permettant d'apprécier l'adaptation des procédés de respiration artificielle.

4.- Polyglobulie avec taux réduit d'hémoglobine capable de fixer l'oxygène.

Cette réduction de l'hémoglobine capable de se transformer en oxyhémoglobine peut s'observer :

-lors d'une intoxication chronique par oxyde de carbone, aniline, ou dérivés du goudron,

- du fait de l'existence d'une hémoglobine anormale soit sulfhémoglobine, soit méthémoglobine.

Il nous semble plus intéressant de signaler la méthémoglobinémie congénitale (49). Elle se manifeste essentiellement par une cyanose permanente dont la date d'apparition est variable et dont la persistance permet de distinguer des méthémoglobinémies toxiques et entérogènes. Le taux des hématies circulantes est inconstamment augmenté entre 5 et 6 millions (atteignant rarement

7 millions) mais peut être normal ou abaissé. Cette méthémoglobinémie peut être liée soit à un blocage dans la chaîne enzymatique chargée de la réduction de la méthémoglobine (par déficit en diaphorèse) soit à la présence d'une hémoglobine anormale (hémoglobine M). Le mode de transmission de la tare est différent selon le mécanisme : récessif dans le premier cas, dominant dans le second. En fait, le tableau clinique est particulier avec cette cyanose et s'il existe une polyglobulie, elle est modérée et est souvent une découverte de laboratoire.

C.- POLYGLOBULIES ET GLANDES ENDOCRINES.

Au cours de la maladie de Cushing et des syndromes hypophysothalamiques, on a observé des polyglobulies modérées.

Rappelons le cas signalé par CROSS (24) en 1931. Il s'agissait d'une fillette de 6 ans qui avait "une puberté précoce", un âge osseux très en avance et une suture précoce des épiphyses osseuses qui s'associaient à un pseudo-hermaphrodisme". Ce tableau évoque le syndrome génito-surrénal d'Apert secondaire à une hyperplasie congénitale du cortex surrénal. Elle avait un taux de globules rouges à 6.430.000 avec une hémoglobine à 100 %, des leucocytes à 17.000 avec polynucléaires à 51,6 %.

D.- POLYGLOBULIES SECONDAIRES A UNE HEMOPATHIE.

Au cours des affections malignes des centres hématopoïétiques, on peut observer, à titre transitoire ou comme stade

initial de l'affection, une polyglobulie. Ceci est assez rare. Elle fut décrite comme forme de début de certaines leucémies aiguë sans doute confondues avec une érythroleucose, se caractérisant pa une anémie progressive avec passage dans le sang périphérique d' érythroblastes immatures et de cellules souches.

Un peu moins rare est la polycythémie préleucémique premier stade d'une leucémie myéloïde ou d'une métaplasie myéloïde de la rate et du foie. Elle est exceptionnelle dans la maladie de Hodgkin.

E.- POLYGLOBULIES SECONDAIRES A UNE TUMEUR.

Cette forme de polyglobulie secondaire a été surtou décrite chez l'adulte ayant une tumeur maligne.

Nous pouvons, toutefois, retenir dans ce cadre les tumeurs bénignes du rein qui sont avant tout des affections kystiques (polykystose ou kyste solitaire uni ou bilatéral) et des hydronéphroses.

Il faut retenir l'observation de De MARSH (26). Il s'agissait d'une fillette chez laquelle une polyglobulie évoluait depuis l'âge de 5 ans. Son taux de globules rouges était à 7.600.0 avec une hémoglobine à 23 g pour 100 cm3, une hématocrite à 72 %. Elle n'avait pas de splénomégalie. Cette polyglobulie a résisté aux saignées et à la radiothérapie des os longs. A l'âge de 14 ans le diagnostic de tumeur du rein droit fut porté et une néphrectomi

pratiquée permet de découvrir un adénome du rein. Dans les suites opératoires, la polyglobulie qui existait depuis 9 ans, a rapidement disparu et au moment de la publication, cinq ans après la néphrectomie, elle n'avait pas rechuté.

III.- POLYGLOBULIES ABSOLUES PRIMITIVES.-

Dans ce chapitre entrent les polyglobulies familiales et les polyglobulies primitives, type maladie de Vaquez.

A.- MALADIE DE VAQUEZ CHEZ L'ENFANT.

Peu de cas de polyglobulies primitives non familiales ont été décrits dans la littérature. La polycythémie vraie est avant tout une maladie de l'adulte et LAWRENCE en 1955, sur 303 cas, n'avait retrouvé qu'un malade ayant 18 ans (60). TUBIANA et coll. (91) sur 310 malades avaient observé 3 cas dont nous avons pu rapporter les observations.

Nous avons pu relever dans la littérature 9 cas de polycythémie vraie chez l'enfant.

HISTORIQUE.

1.- Le premier cas considéré comme une polyglobulie vraie primitive de l'enfant est celui rapporté par HALBERTSMA en 1933 (44), puis lors de deux nouvelles publications en 1936 et 194 (41, 28). Il s'agissait d'un garçon examiné pour la première fois

à 6 ans, ayant quelques anomalies congénitales telles que crâne en tour, hypospadias et incurvation de l'auriculaire. Il se plaignait de céphalées intermittentes. A l'examen, on notait une érythrose du visage avec des conjonctives injectées et une splénomégalie nette. Le taux des globules rouges était entre 8.500.000 et 11.500.000 avec hémoglobine à 130 - 140 %, le taux des leucocytes était normal. Le volume sanguin était nettement augmenté (proche de 3 litres). Une cardiopathie congénitale fut éliminée. Plusieurs traitements furent essayés : phlébotomies, préparations spléniques, mais surtout arsenic à fortes doses (41). L'arsenic avait amené la disparition des céphalées et l'abaissement des globules rouges à 7 millions mais il dut être arrêté devant les signes d'intoxication. A 11 ans, devant une albuminurie persistante, une hématurie occasionnelle sans leucocyturie, on recherche mais en vain, une néphropathie. A 12 ans, l'enfant mourait d'une septicémie à streptocoque avec méningite. A l'autopsie, il existai une hyperhémie générale de tous les organes avec une rate très augmentée de volume, très riche en pulpe rouge et une activité médullaire érythroblastique importante de tous les os ; la voûte crânienne était très épaissie, surtout au niveau du diploë, comme dans la thalassémie, la drépanocytose et, même dans l'ictère hémolytique congénital. On ne mit en évidence ni anomalie cardiaque, ni lésion pulmonaire, ni tumeur rénale.

2.- En 1939, KELLMAN (54) rapportait le cas d'un garçon de 7 ans chez lequel, à la suite d'un épisode de céphalées persistantes importantes, on découvrit une polyglobulie à 7.600.000 avec hémoglobine à 100 %. Le taux des leucocytes était aussi très élevé à 50.100 avec une tendance à la lymphocytose (64 %) et passage dans le sang périphérique de cellules immatures. L'évolution est assez particulière : pendant un an et demi, le taux des globules rouges a varié entre 7.500.000 et 6.000.000, atteignant une fois 9.000.000 ; celui des globules blancs est supérieur à 25.000, montant même à 77.500. Mais spontanément, sans aucun traitement les globules rouges et les globules blancs tombent à des taux pratiquement normaux, alors que les cellules immatures disparaissaient. Au moment de la publication, cette rémission spontanée durait depuis trois ans.

3.- En 1943, MOSSBERG (71) rapporte le cas d'un garçon de 10 ans, ayant un taux de globules rouges entre 8 et 9,4 millions avec hémoglobine à 166 - 188 %, et hématocrite à 60 - 84 %. Aucune maladie pouvant expliquer l'érythrocytose ne fut découverte.

4.- En 1953, POZZAN et SPARTA (84) rapportent le cas de deux filles, l'une âgée de 17 ans avec globules rouges entre 6,8 et 8,9 millions, Hb entre 17,5 g et 28,8 g % ; l'autre

âgée de 12 ans avec globules rouges entre 7,8 et 8,9 millions, Hb à 17 - 20,8 %. Dans les deux cas il existait une symptomatologie subjective importante et il y avait une augmentation du volume globulaire total. Aucune cause pouvant suggèrer une polyglobulie secondaire ne fut retrouvée (l'enquête familiale s'est révélée négative). Les auteurs pensent qu'il s'agit bien d'une forme de la maladie de Vaquez chez l'enfant et signalent le cas publié par KUNZER, en 1948, qui serait une polycythémie vraie primitive non familiale.

5.- En 1957, WALLER (96) décrivit le cas d'une fille de 19 ans qui fut étudiée d'une façon approfondie (y compri le cathétérisme cardiaque) et dont la maladie semble entrer dans le cadre de l'érythrocytose primitive. Elle avait un taux de globules rouges à 7,4 millions, Hb à 22,4 g % et des leucocytes et plaquettes normaux.

6.- En 1960, MARLOW et FARBOUT (67) rapportent le cas d'une fillette de 11 ans. A l'âge de 9 ans, lors d'un épisode rhinopharyngé, l'hémogramme montre un taux de globules rouges à 5.200.000 avec Hb à 17 g % ; à 10 ans 1/2, elle présente des troubles oculaires avec céphalées frontales rapportées à une sinusite (confirmée par la radiographie). A 11 ans, lors d'une hyperpyrexie, devant l'érythrose et une splénomégalie, on demande un hémogramme qui montre une polyglobulie à 6 millions avec Hb à 21 %. Des hémogrammes répétés montrent des globules rouges entre

5,5 et 8,7 millions avec Hb à 18,5 et 21 g %. Les leucocytes étaient élevés entre 11.900 et 14.000 ainsi que les plaquettes entre 500.000 et 640.000. Il y avait une augmentation du volume sanguin total et du volume globulaire avec abaissement du volume plasmatique et il existait une hyperplasie médullaire érythroblastique avec augmentation des mégacaryocytes. Un facteur érythropoïétique ne put être mis en évidence ni dans les urines ni dans le plasma. Une hypoxie fut éliminée devant la saturation artérielle en oxygène normale. Les auteurs conclurent à une polycythémie vraie non familiale (l'enquête chez les parents et dans la fratrie s'étant révélée négative). Trois phlébotomies, faites avant la publication, avaient eu un effet passager.

7.- En 1961, J. CAP rapporte le cas d'un garçon de 11 ans ayant vraisemblablement une maladie de Vaquez et chez lequel on ne retrouve aucune notion familiale. Des phlébotomies donnèrent un soulagement de courte durée, mais entraînèrent une hypogammaglobulinémie. Un traitement par Daraprine entraîna une aplasie médullaire sévère et la pancytopénie fut corrigée par l'administration d'acide folique.

8.- En 1961, AGGELER, LAWRENCE et coll. (4) rapportent le cas d'une fillette de 9 ans 9 mois. Ils rappellent que sur 264 malades étudiés antérieurement, la moyenne d'âge était de 52 ans et que le plus jeune avait 21 ans. Cette fillette avait,

depuis l'âge de 6 ans, une érythrocyanose des lèvres et des ongl
lors des périodes de froid et quelques épistaxis. Elle avait une
splénomégalie. Le taux des globules rouges était à 10.500.000,
Hb à 22,2 g %, l'hématocrite à 72 %, les leucocytes à 9.000 et l
plaquettes à 766.000. Le myélogramme montrait une hématopoïèse
active. Le volume sanguin total était augmenté ainsi que le volu
globulaire mais il y avait une légère baisse du volume plasmatiq
Le fer sérique était abaissé à 35 γ pour 100 cm3. L'étude de la
fixation du Fe 59 montrait une formation accrue d'hémoglobine,
comme dans la polycythémie vraie. Il y avait des déficits incon-
testables, mais discrets de certains facteurs de la coagulation,
portant sur la proaccélérine, la proconvertine, le facteur de
Stuart et la prothrombine. Les auteurs discutent la pathogénie
de ces anomalies de coagulation. L'érythropoïétine ne fut mise
en évidence ni dans le plasma, ni dans les urines de l'enfant.
Les auteurs éliminent une polyglobulie secondaire notamment à
une cardiopathie (malgré le souffle systolique du 2 ème espace
inter-costal gauche). Des phlébotomies ont été faites à diverses
reprises pour maintenir l'hémogramme et l'hématocrite à des
chiffres proches de la normale.

COMMENTAIRE.

Nous avons retrouvé 9 observations dans la littéra-
rature et nous avons rapporté 3 observations de polycythémie
primitive. Pour certains, nous n'avons eu que des extraits (4 ca

	Sexe	Age	Signes	Rate	Hematies (en milliers)	Hb	Hematocrite	G.B.	Plaquettes	Medullogramme	Globulaire	Traitements	Particularités
BERSTMA	♂	6 ans	cephalees	+	11 500	140%		NX	NX		vol sang. ↗	Phlebotomies Extraits Spleniques Arsenic	Anomalies Congenitales Deces a 12 ans d'une septi.e - Aucune Lesion - Hyperplasie (moelle et r - Epaississement du Di
LLMAN	♂	6 ans	cephalees	?	9 000	100%		50 600	NX				Remission Spontanee depuis 3 ans.
ss berg	♂	10 ans			9 400	188%	84%						
ZZAN	♀	11 ans	+ +		8 890	28,8 grs%							
	♀	12 ans	+ +		8 900	29,3 grs%							
ALLER	♀	19 ans			7 400	22,4 gr.%		NX	NX				
ARLOW	♀	11 ans	Tr. Oculaires Cephalees	+	8 650	21 grs%		14 000	610.000	Hyperplasie	↗	3 Phlebotomies	Absence d'Erythropoietine dans serum et urines
Cap	♂	11 ans										Phlebotomies → Hypogammaglobulinemie Daraprine → Pancytopenie	
GELER	♀	9 ans 1/2	Epistaxis	+	10 500	22,2 grs%	72%	3.000	766.000	Hyperplasie	→	Phlebotomies	Tr. de la Coagulation Sang Etude du Fe 59 : Hyperproduction de Absence d'Erythropoietine dans serum et urines
bservations ersonnelles	♂	6 ans	Cephalees	0	8900	120%	75%	NX	NX	Hyperplasie	→	Phlebotomies	Hemorragie Retinienne Erythropoietine Plasmapu Etude du Fe 59 : Hyperproduction de
	♂	6 ans	Cephalees Ecchymoses	+	9.100	28 grs%	80%	12.800	NX	Hyperplasie		RX. Splenique P 32	Jeu d'Efficacité du P 32
	♂	14 ans	Douleurs Spleniques	+	8 200	123%		12.100	NX	Hyperplasie		P 32	Efficacité du P 32

Tableau n° 9.

Sur le tableau 9, nous avons essayé d'apprécier les principales caractéristiques de cette maladie chezl'enfant.

1.- Le sexe :

Il y a 7 garçonset 5 filles. Il est difficile d'affirmer que les pourcentages de 58 % et 42 % sont exacts, mais ils sont proches de ceux de l'adulte, donnés par LAWRENCE.

2.- L'âge :

Ils sont âgés de 6 à 19 ans, avec une moyenne de 12 ans 9 mois.

3.- Les symptomes fonctionnels :

étaient toujours présents. Il s'agissait de céphalées (5 fois), de troubles hémorragiques (3 fois, dont un accident grave chez notre premier malade, puisqu'il s'agissait d'une hémorragie ayant entraîné une cécité presque complète), des troubles oculaires et des douleurs spléniques (1 fois).

4.- L'érythrose du visage était constante.

5.- La splénomégalie :

a été signalée 5 fois et manquait dans un de nos cas, on ne possède pas de renseignements sur les autres cas. Lorqu'elle existait, la splénomégalie était modérée.

6.- La polyglobulie :

était, en général, très élevée puisque les taux

de globules rouges étaient entre 7,4 et 10,5 millions, avec une hémoglobine de 120 à 188 % (ou en poids d'hémoglobine de 21 à 2 pour 100 cm3) et une hématocrite entre 72 et 84 %.

7.- La leucocytose :

fut une seule fois très élevée à 50.600 (il s'agissait du cas ayant eu une rémission prolongée spontanée) et trois fois entre 12.000 et 14.000. Dans trois cas, le taux des leucocytes était normal.

8.- Le taux des plaquettes :

fut trouvé seulement deux fois très élevé, alors qu'il était normal dans six cas.

9.- Le myélogramme :

(5 malades) montrait une hyperplasie avant tout érythroblastique. Dans le cas de HALBERTSMA, à l'autopsie, il existait cette même activité érythroblastique importante de tous les os et un épaississement très important du diploë.

10.- L'étude du volume sanguin :

à l'aide de corps radio-actifs, elle fut faite chez trois malades : il y avait une augmentation du volume sanguin total liée à une augmentation du volume globulaire total avec un volume plasmatique total abaissé ou normal.

11.- La fixation du Fe 59 :

chez deux malades montrait une hyperproduction

globules rouges.

12.- La recherche d'un facteur érythropoïétique

faite dans le sérum et les urines s'est montrée négative chez deux malades, mais dans notre première observation il semble que ce facteur ait été augmenté légèrement dans le sé

13.- L'enquête familiale :

n'a révélé aucun cas de polyglobulie familiale ch les parents ou dans la fratrie.

14.- Aucune cause pouvant évoquer une polycythémi secondaire ne fut retrouvée, notamment concernant la possibilité d'une anoxie.

Il reste deux faits très importants à envisager :

a.) le pronostic :

Nous n'avons pas suffisamment de recul pour pouvoir l'apprécier. Nous avons signalé le ca de KELLMAN, ayant eu après deux ans d'évoluti une rémission spontanée qui durait depuis tro ans au moment de la publication. S'agissait-i vraiment d'une maladie de Vaquez ? N'y avait- pas une intoxication chronique ? Dans le cas publié par HALBERTSMA, l'enfant est décédé ap

six ans d'évolution, d'une septicémie strept
coccique intercurrente, mais un an avant la
il existait une albuminurie et une hématurie.
De même dans notre deuxième cas, après 12 ans
d'évolution, tout récemment il a été découver
une albuminurie que nous nous proposons d'
étudier.

b.) le traitement :

Chez des enfants il est toujours difficile d'
envisager un traitement par P 32. Il a pourta
été fait chez les deux enfants dont les cas n
ont été communiqués par le Professeur Tubiana
chez l'un sans beaucoup de résultats (mais av
le P 32, il y avait eu un traitement par radi
thérapie splénique), chez l'autre, amenant un
rémission après une faible dose de 3 milli-
curies.

Il semble qu'il faut, par des phlébotomies,
attendre le moment où il pourra être entrepri
mais chaque phlébotomie de 500 cc soustrait d
fer (chez des malades ayant déjà un fer séric
bas) des hématies, des protéines et entraîne
production accrue par la moelle d'hématies, d
leucocytes et de plaquettes. Il faudra faire

petites saignées de 200 à 250 cc, espacées e
fonction du taux des globules rouges et de
l'hémoglobine.

B.- POLYGLOBULIE FAMILIALE.

On trouve dans la littérature un certain nombre d'observations de polyglobulies familiales. Certaines observati sont anciennes et ne peuvent être acceptées qu'avec prudence, u certain nombre paraît, toutefois, authentique.

Les questions qui se posent à leur propos sont l suivantes :

1.- Les polyglobulies familiales ont-elles quelq particularités cliniques et méritent-elles d'être appelées béni gnes ?

2.- Quel est le mode de transmission génétique ?

3.- Quels sont les rapports avec les polyglobuli isolées, notamment chez l'enfant ?

Nous discuterons ces points à travers l'étude qu nous avons pu faire à partir des observations relevées dans la littérature.

Nous avons retrouvé la première publication conc nant une polyglobulie considérée comme congénitale, AMBARD et FIESSINGER (3) et 20 publications dans lesquelles deux sujets ou plusieurs auraient une polyglobulie (NICHAMIN, 77 ; MOEWES,

BERNSTEIN, 10 ; TANCRE, 89 ; ENGELKING, 30 ; puis WEILAND, 99, et HOTTINGER, 48 ; DOLL et ROTHSCHILD, 27 ; CURSCHMANN, 25 ; SIGNORELLI, 86 ; OWEN, 82 ; HERZ, 45 ; KRETSCHMER, 57 ; EMILE-WEIL, 29 ; MUSSIO-FOURNIER, 72 ; SPODARO et FORKNER, 88 ; NADLE et COHN, 73 ; GIRAUD, 36 ; TORUP, 90 ; AUERBACK, 5 ; CHAPTAL, 2 KNOCK, 56.

Pour les malades (77, 70, 25, 86, 36) l'origine familiale était suggérée par la notion d'érythrose existant che les ascendants ou les collatéraux.

I.- ETUDE CLINIQUE ET PARACLINIQUE.-

Chez 68 malades le diagnostic de polyglobulie a porté devant un taux élevé de globules rouges. Mais dans les observations 77 et 72, celui-ci n'atteignait pas 6 millions.

La splénomégalie a été retrouvée chez 18 malades (77, 70, 10, 30, 25, 86, 57, 72, 73, 5).

A.- CHEZ LES MALADES ETUDIES AVANT 1939.-

Certains éléments manquent pour affirmer le diagnostic de polyglobulie primitive.

1.- En dehors du taux de globules rouges élevé, l pourcentage d'hémoglobine lorsqu'elle est signalée n'est pas toujours élevée (augmentée dans les observations 10, 89, 30, 27 57, 29, normale dans les observations 30, 45, 72, 88) et l'héma

tocrite élevée a été signalée une seule fois (30).

2.- L'augmentation des leucocytes n'a été signalé qu'une fois (89) le taux des globules blancs était normal dans l plupart des cas (30, 27, 57, 72, 88).

3.- En général, les auteurs n'évoquent pas la pos sibilité d'une cause pouvant entraîner une polycythémie secondai Toutefois, KRESCHMER (57) signale chez 2 frères sur 3 l'existenc d'un hippocratisme digital et d'anomalies cardiaques; ENGELKING (30) des troubles endocriniens tels que l'infantilisme, le goître l'aménorrhée, et DOLL et ROTHSCHILD (27) plusieurs sujets attein d'une chorée de Huntington. Si bien qu'après eux plusieurs auteu bien que ne la retrouvant pas chez leurs malades, pensaient qu'u lésion diencéphalique serait à l'origine de ces formes familiale

B.- A PARTIR DE 1939.-

On peut porter avec beaucoup plus de certitude le diagnostic de polyglobulie vraie et primitive dans cette affecti familiale.

1.- Le taux des globules rouges a toujours été trouvé élevé de 6 à 10 millions, les taux les plus bas étant che les ascendants ou les collatéraux examinés. L'hémoglobine était constamment élevée ainsi que l'hématocrite.

2.- Le taux des leucocytes et des plaquettes a toujours été normal.

3.- Le volume sanguin a été étudié dans trois obse
vations : la première fois par NADLER et COHN (73), par AUERBACK
et coll. (5) dans la seconde famille, par KNOCK et coll. (56). Le
volume sanguin total est augmenté, en rapport avec l'augmentation
importante du volume globulaire total et l'abaissement du volume
plasmatique (parfois normal). Chez le malade de KNOCK, après
sept saignées (au total 1500 cc), si le volume sanguin total
restait toujours élevé, le volume globulaire s'était abaissé tout
en étant supérieur à la normale et le volume plasmatique s'était
élevé.

4.- Le myélogramme était normal dans un cas (56)
et montrait une très légère hyperplasie de la série rouge dans
un autre cas (5).

5.- Le fer sérique était signalé abaissé à 35 γ
pour 100 cm3 dans un cas (56).

6.- L'étude de la fixation du Fe 59 a été faite un
seule fois (56) et n'évoquait pas l'hyperproduction caractéristiq
de globules rouges. Dans deux cas (73, 5) l'absence d'augmentatio
de l'acide urique sanguin avait la même signification selon les
auteurs.

7.- La survie des hématies marquées au Cr 51 était
légèrement augmentée chez le malade de KNOCK (56).

8.- Tous les auteurs, signalent l'absence de cardi
pathie congénitale, de lésions pulmonaires, de pigments sanguins

anormaux. La saturation artérielle en oxygène et le cathétérisme cardiaque, quand ils ont été faits, ont été normaux.

Au terme de cette étude, il semble que nous puiss fixer avec certains auteurs les critères de la polyglobulie fami liale :

- plusieurs membres d'une même famille sont attei
- la polyglobulie est isolée, ne s'accompagnant n de leucocytose, ni de thrombocytose,
- le volume globulaire total est augmenté,
- aucune cause n'est retrouvée pouvant évoquer un polyglobulie secondaire.

Pour expliquer cette polyglobulie familiale plusi hypothèses ont été proposées :

1.- L'hyperproduction des globules rouges serait liée à une lésion diencéphalique (72),

2.- Il existerait une hyperproduction de globules rouges comme dans la maladie de Vaquez, mais la fixation du Fe 5 est à peine accrue (56), l'hyperplasie médullaire est modérée (5 56), l'acide urique sanguin est normal (5),

3.- L'érythrocytose serait due, non à une hyper- production de globules rouges, mais à une diminution de leur destruction. L'augmentation de la survie des hématies a été sug- gérée par AUERBACK (5), mais a été trouvée légèrement accrue par

étude au Cr 51 chez le malade de KNOCK (56). L'étude dans ce sen devrait être approfondie chez d'autres malades.

II.- PRONOSTIC.-

L'évolution de cette polyglobulie familiale est-elle aussi bénigne qu'on a bien voulu le dire ? En effet, il est assez difficile d'admettre que chez ces sujets aucun symptome ni aucun accident ne vienne traduire l'augmentation de la masse san ne circulante.

Des symptomes fonctionnels (céphalées, dyspnée, fatigabilité, douleurs abdominales) ont été retrouvés chez neuf malades (30, 45, 5, 21, 56), des troubles ou accidents hémorragi ques chez trois malades (25, 86), avec surcharge importante de l circulation pulmonaire chez une fillette (36) et, enfin, des accidents convulsifs néo-nataux chez deux (21). Même chez les malades de AUERBACK (5), considérés comme ayant "une polycythémi bénigne familiale", il y avait certains troubles : chez l'enfant de la première famille, la polyglobulie à 10 millions (avec héma tocrite à 82 %) fut découverte devant des douleurs abdominales, dans la seconde famille, le grand-père connu pour son "teint rou est mort à 64 ans d'un accident cardio-vasculaire et la tante s' est sentie améliorée après une seule saignée.

Le pronostic de bénignité a été porté avant tout sur l'état actuel des adultes atteints. L'étude prolongée des cas récemment décrits pourra, seule, apporter une meilleure connaissance de l'évolution.

Aucun de ces malades (sauf celui de KNOCK ayant eu des phlébotomies) ne fut traité.

III.- ETUDE GENETIQUE.-

Deux types d'observations peuvent être différentié selon que les ascendants ou les collatéraux sont atteints.

1.- Dans certains cas, la polyglobulie est retrouv dans deux, voire trois générations. En règle générale, les observations concernent des enfants ou des adultes jeunes, et l'atteinte des sujets à la génération précédente est parfois soupçonnée par l'interrogatoire du malade qui permet de retrouver chez tel ou tel de leurs parents ou de leurs ascendants un teint rouge ou un trouble similaire. La polyglobulie est parfois prouvée (10, 30 5,21).

2.- Dans d'autres cas, la polyglobulie est observé uniquement chez des germains. On peut remarquer que les renseignements concernant les parents sont souvent incomplets ou absents, que la composition exacte des fratries n'est pas toujours connue. Aucune allusion n'est faite à la consanguinité.

En conclusion, les faits dont on dispose sont peu précis. Ils suggèrent toutefois le rôle de facteurs héréditaires dans les polyglobulies ou, tout du moins, dans une variété particulière de celle-ci. Cette tendance héréditaire apparaissant comme un caractère incomplètement dominant.

L'interprétation que KNOCK (56) donne de son observation va à l'encontre de cette hypothèse. En effet, cet auteur admet que les deux parents de son malade, ainsi qu'un frère et une soeur, avaient quelques anomalies pouvant évoquer une polyglobulie mineure. Cette polyglobulie apparaissait chez les membres de la famille hétérozygotes pour le gène. Cependant, les données qu'il présente ne nous paraissent pas convaincantes et, en réalité, seul le père avait une anomalie certaine quoique mineure (tableau 10). Cette observation ne permet pas d'exclure un mode de transmission dominant.

	Age	Hémoglobine grs %	Hématocrite %	G. R. en millions
Mère	30 ans	15,4	46	5,04
Père	31 ans	18,4	50	5,80
Soeur	9 ans	15,9	47	4,55
Frère	8 ans	14,7	44	5,02
Frère	5 ans	12,6	38	4,36

- tableau nº 10 donné par H.L. KNOCK et J.H. GITHENS (56).

C.- RAPPORT ENTRE LES POLYGLOBULIES FAMILIALES ET LES POLYGLOBULIES ISOLEES.

1.- Contrairement à ce qui a été décrit il nous es apparu que la polyglobulie familiale n'est pas toujours bénigne. faut remarquer que les observations qui ont le plus de chances d' être enregistrées comme familiales sont celles dans lesquelles, le propositus est jeune, atteint d'une forme avec symptomatologie clinique et dont les parents n'ont qu'une forme biologique ou une érythrose du visage. C'est sans doute à ce biais statistique, fréquent en génétique humaine, que doit être attribuée la notion bénignité.

2.- Peut-on imaginer que certaines formes idiopath ques sont génétiquement déterminées, le gène n'ayant qu'une manif tation très incomplète. Le caractère très variable des troubles dans les observations familiales peut dans une certaine mesure le suggérer. Toutefois, il serait très imprudent de l'affirmer dans l'état actuel des choses. Quoi qu'il en soit, ceci montre l'intér qu'il y aurait à faire une étude complète des familles, en parti- culier du métabolisme du Fe 59 et du Cr 51. De telles conditions montrent les difficultés de cette enquête. A ce propos il n'est p inintéressant de rappeler les résultats obtenus dans les quelques cas étudiés : hyperproduction de globules rouges dans la polyglob lie isolée, défaut de destruction des globules rouges (par éléva- tion minime de la survie). Mais ces différences étiologiques ne prouvent pas que toutes les polyglobulies familiales aient le mêm mécanisme.

C O N C L U S I O N S.

A propos de trois polyglobulies primitives chez l'enfant, on discute les différentes causes de cette anomalie, les procédés d'exploration des polyglobulies primitives, leur mécanisme physio-pathologique possible : hyperproduction de globules rouges ou défaut de destruction des globules rouges.

La polycythémie vraie est avant tout une maladie de l'adulte ; chez l'enfant elle est exceptionnelle. Nous n'avons pu en retrouver que neuf cas dans la littérature, auxquels viennent s'ajouter nos trois observations personnelles. Il n'apparaît pas à l'étude de ces observations qu'elle diffère notablement de celle observée chez l'adulte. Les symptomes fonctionnels sont peut-être moins marqués, la splénomégalie moins importante, mais il existe le même taux élevé d'hématies, la même hyperplasie médullaire, les mêmes modifications du volume globulaire total, la même hyperproduction de globules rouges par l'étude au Fe 59. Il est difficile de se faire une idée sur le pronostic et les complications. Quant au traitement chez l'enfant il est difficile à fixer. Les phlébotomies permettront d'attendre le moment où il faudra employer le P 32.

La plupart des polyglobulies sont isolées, mais il existe, toutefois, une polyglobulie familiale. L'étude critique est faite de ces observations dont certaines sont très anciennes et ne

peuvent être retenues qu'avec prudence. Il semble qu'il existe une forme familiale se transmettant vraisemblablement sur le mode dominant à pénétrance incomplète.

Les rapports entre les formes sporadiques et familiales de polyglobulies primitives ne peuvent être précisés bien qu'il ne soit pas impossible que certains cas sporadiques soient génétiquement déterminés.

B I B L I O G R A P H I E

1.- AGGELER P.M., POLLYCOVE M., HOAG S., DONALD W.G. & LAWRENCE
Polycythemia Vera in childhood. Studies of Iron kin
tics with Fe 59 and Blood Clotting Factors.-
Blood 1961, 17 : 345.

2.- ANDRE R., COMBRISSON A. & WATEL G.-
Reconstitution de la masse sanguine dans les hémor-
ragies graves. Aide apportée par la mesure du volu
globulaire au moyen d'hématies marquées par le Cr
Presse Médicale 1958, 66 : 193.

3.- AMBARD L. & FIESSENGER N.-
Référence dans S.B. Nadler & I. Cohn.-
Arch. Med. Exp. Ana. path. 1907, 19 : 164.

4.- ARDAILLOU R., NAJEAN Y., ALTHAN J. & RICHET G.-
Etude de l'érythropoïèse chez les rats nephrectomis
et porteurs d'une autogreffe rénale.-
Rev. Fr. Et. Clin. Biol. 1960, 5 : 189.

5.- AUERBACK M.L., WOLFF J.A. & METTER S.R.-
Benign familial polycythemia in childhood. Report
two cases.-
Pediatrics 1958, 21 : 54.

6.- BECKER F.-
Extremitäten nekrose bei polycythaemia Vera.-
Klin. Wschr. 1932, 11 : 1260.

7.- BERLIN N.I., LAWRENCE J.H. & LEE H.C.-
The life span of the red blood cell inchromic leu-
keima and polycythemia.-
Science 1951, 114 : 385.

8.- BERNARD J. & BESSIS M.-
Polyglobulies.-
Hématologie clinique, Masson 1958, P. 278.

9.- BERNARD J., TUBIANA M., BOIRON M. & PEREZ R.-
Etude de l'association polyglobulie-cancer.
Nouv. Rev. Fr. Hématol. 1961, 1 : 479.

10.- BERNSTEIN J.-
Three cases of polycythemia Rubra.-
West London M.J. 1914, 19 : 207.

11.- BERT P.-
La pression barométrique.-
Masson 1878.

12.- BISHOP L.F., BISHOP L.F. Jr. & TRUBEK M.-
Erythremia.-
Ann. Int. med. 1935, 8 : 12.

13.- BLISS T.L.-
Basal metabolism in polycythemia Vera.-
Ann. Int. med. 1929, 2 : 1155.

14.- BLUMBERG B. & MYERSON R.M.-
Erythrocytosis associated with cerebellar hemangio
blastoma.-
Neurology 1957, 7 : 367.

15.- BOIVIN P. & LAGRUE G.-
Etude sur le facteur erythropoïétique rénal.-
Nouv. Rev. Fr. hématol. 1961, 1 : 518.

16.- BOUSSER J., TCHERDAKOFF Ph., GABILAN J.C. & CHRISTOL D.-
A propos de 4 cas de tumeurs rénales ou cérébelleu
associées à une polyglobulie. Discussion des rappo
possibles entre les deux affections.-
Sem. hôp. Paris, 1950, 35 : 2563.

17.- BOUSSER J., TCHERDAKOFF Ph. & BOIVIN P.-
Hémangioblastome du cervelet et polyglobulie.-
Nouv. Rev. Fr. hématol. 1961, 1 : 493.

18.- CAP J.-
True polycythemia in an II year-old child. Marrow
inhibition after Daraprine treatment.-
Ceskosl. Pediatric 1961, 16 : 49.

19.- CARNOT P. & DEFLANDRE C.-
Sur l'activité hématopoïétique du sérum au cours d
la régénération du sang.-
C.R. Acad. Sc. 1906, 143 : 384.

20.- CARPENTER G., SCHWARTZ H. & WALKER A.E.-
Neurogenic polycythemia.-
Ann. Int. med. 1943, 19 : 470.

21.- CHAPTAL J. & JEAN R.-
Polyglobulie néo-natale pathologique.-
Ped. 1958, 13 : 515.

22.- CLOTTEN A. & CLOTTEN R.-
Unter uchnngen über die erythropoïetische wirkung polycythämische seren.-
Klin. Wschr. 1959, 37 : 432.

23.- CONTOPOULOS A.N., Mc COMBS R. & LAWRENCE J.H.-
Erythropoïetic activity in the plasma of patients with polycythemia Vera and secondary polycythemia.-
Blood 1957, 12 : 614.

24.- CROSS E.S.-
The behavior of the white blood cells in polycythemia Vera.-
M.J. Mec. 1931, 133 : 591.

25.- CURSCHMANN H.-
Uëber familiare und konstitutionnelle polyzythämia Rubra.-
Akta med. Scand. 1922, 57 : 228.

26.- DE MARSH Q.B. & WARMINGTON W.J.-
Polycythemia associated with renal tumor.-
Northwest med. 1955, 54 : 976.

27.- DOLL H. & ROTHSCHILD K.-
Familiares auftreten von polycythaemia Rubra in verbindung mit chorea progressiva hereditaria Huntington.-
Klin. Wschr. 1952, 1 : 2580.

28.- DYSKTRA O.H. & HALBERTSMA T.-
Polycythaemia Vera in childhood. Report of a case with changes in the skull.-
Am. J. Dis Child. 1940, 60 : 907.

29.- EMILE-WEIL P. & STEFFEL R.-
Deux cas de plethore polyglobulique familiale.-
Bull. Med. Soc. med. hôp. Paris, 1926, 50 : 1248.

30.- ENGELKING E.-
Uber polyzythaemia abs vererbarse störung der inneren sekretion.-
Deutsche med. Wschr. 1920, 46 : 1140.

31.- FAIRLEY K.D.-
Two cases of Gaisboeck's disease (polycythemia hypotonica) associated with carcinoma of the Kidney.-
Roy. melb. hosp. Clin. Rep. 1945, 16 : 47.

32.- FAUVERT R., BOIVIN P., MALLARME J. & NICOLLO F.-
Conduite et résultats du traitement des polyglobul par le radio-phosphore 32. Etude de 200 cas.-
Nouv. Rev. Fr. Hématol. 1961, 1 : 459.

33.- FAUVERT R., BENHAMOU J.P. & BOIVIN P.-
Polyglobulie et cancer du foie.-
Bull. med. Soc. Med. hôp. Paris 1960, 76 : 757.

34.- FORSELL J.-
Polycytemi vid hypernefrom.-
Nord. Med. 1946, 30 : 1415.

35.- FORSELL J.-
Nephrogenous polycythemia.-
Acta med. Scand. 1950, 161 : 169.

36.- GIRAUD P., BERNARD R., MAESTRAGGI P. & GERARD R.-
Un cas d'érythrose congenitale bénigne.-
Arch. franç. Ped. 1953, 10 : 524.

37.- GOBELL O.-
Zur frage der polycythaemia Vera.-
Ztschr. Kinderh. 1939, 61 : 423.

38.- GOLD A.P. & MICHAEL A.F. Jr.-
Congenital adrenal hyperplasia associated with polycythemia.-
Pediatrics 1959, 23 : 727.

39.- GOLD A.P. & MICHAEL A.F. Jr.-
Congenital adrenal hyperplasia associated with polycythemia.-
Pediatrics 1960, 26 : 500. (letters to the Editor)

40.- HALBERTSMA T.-
Polycythaemia in childhood with report of on case boy 6-Year-old with tower head.-
Am. J. dis. Child. 1933, 46 : 1356.

41.- HALBERTSMA T.-
Un cas de polycythemie vraie traitée par Arsenic à fortes doses.-
Rev. franç. ped. 1936, 12 : 120.

42.- HAMBURGER J., HERY J. Ph. & GUERRA L.-
Etude clinique sur les relations du rein et des polyglobulies.-
Nouv. rev. franç. hématol. 1961, 1 : 503.

43.- HEINEBECKER P., O'NEAL L.W. & AEKERMAN L.V.-
Functioning and non functioning adrenal cortical tumors.-
Surg. Gyn. Obst. 1957, 105 : 21.

44.- HERBEUVAL R., CUNY G. & LARCAN A.-
Maladie de Vaquez et hypernéphrome.-
Presse med. 1957, 65 : 132.

45.- HERZ O.-
Polycythemia idiopathica.-
Stschr. Kinderh. 1925, 40 : 151.

46.- HEWLETT J.S., HOFFMAN G.C., SENHAUSER D.A. & BATTLE J.D. Jr
Hypernephroma with erythrocytemia : report of a ca
and assay of the tumor for an erythropoïetic stimu
lating substance.-
New Engl. J. med. 1960, 262 : 1058.

47.- HOREAU J., ROBIN Cl., GUENEL J., NICOLAS G. & LEROUX M.L.(M
Polyglobulie et tumeur du rein. (A propos de 4 obs
vations personnelles).-
J. med. Nantes, 1961, 1 : 155.

48.- HOTTINGER A.-
Beiträge zur kenntnis der kindlichen polycythämia.
Ztschr. Kinderh. 1927, 44 : 61.

49.- JOSSO N.-
Contribution à l'étude des méthémoglobinémies cong
nitales. A propos de 4 cas personnels de méthémo-
globinémie congénitale récessive.-
Thèse Paris 1960.

50.- JACOBSON L.O., GOLDWASSER E., FRIED W. & PLZAK L.F.-
Role of the Kidney in erythropoïesis.-
Nature 1957, 179 : 633.

51.- JONES N.F., PAYNE R.W., HYDE R.D. & PRICE T.L.M.-
Renal polycythemia.-
Lancet 1960, 1 : 299.

52.- KAN Y.W., Mc FADZEAN A.J.S. & TODD D.-
Further observations on polycythemia in hepato-
cellular carcinoma.-
Blood 1960, 18 : 592.

53.- KEIGHLEY G., LOWY P.H., BORSOOK H., GOLDWASSER E., GORDON A
PRENTICE T.C., RAMBACH W.A., STOHLMAN F. Jr. & VAN
DYCKE D.C.-
A cooperative assay of a sample with erythropoïeti
stimulating activity.-
Blood 1960, 16 : 1424.

54.- KELLMAN L.-
Primary polycythemia with leukemic manifestations.-
Am. J. dis. Child. 1939, 58 : 146.

55.- KEPLER E.J., DOCKERTY M.B. & PRIESTLEY J.T.-
Adrenal like ovarian tumor associated with Cushing' syndrome.-
Am. J. Obst. Gyn. 1944, 47 : 43.

56.- KNOCK H.L. & GITHENS J.H.-
Primary erythrocytosis of childhood.-
Am. J. Dis. Child. 1960, 100 : 189.

57.- KRETSCHMER M.-
Ueber familiäre idiopathische polycythämie im kinde salter.-
Ztschr. Kinderh. 1926, 40 : 225.

58.- KUGELMASS I.N.-
Blood disorders in children.-
Oxford University Presse. London, New York 1941.

59.- LAGRUE G., BOIVIN P. & BRANELLEC A.-
Activité érythropoïétique d'un extrait rénal.-
Rev. franç. Et. Clin. Biol. 1960, 5 : 816.

60.- LAWRENCE J.H.-
Polycythemia. Physiology, diagnosis and treatment.-
New York. Grüne and Stratton 1955.

61.- LAWRENCE J.H. & DONALD W.G.-
The incidence of cancer in chronic leukemia and in polycythemia Vera.-
Am. J. med. Sc. 1959, 237 : 121.

62.- LAWRENCE J.H. & DONALD W.G. Jr.-
Polycythemia and hydronephrosis or renal tumors.-
Ann. Int med. 1959, 50 : 959.

63.- LAWRENCE J.H. & GOETSCH A.T.-
Familial occurence of polycythemia and leukemia.-
California med. 1950, 73 : 361.

64.- LINMAN J.W. & BETHELL F.H.-
The plasma erythropoïetic stimulating factor in man
J. lab. Clin. med. 1957, 49 : 113.

65.- Mac FADZEAN A.J.S., TODD D. & TSANG K.C.-
Polycythemia in primary carcinoma of the liver.-
Blood 1958, 13 : 427.

66.- MACREZ C., NICK J., CONTAMIN F. & CATHALA F.-
Sur un cas de polyglobulie observée au cours de l'évolution prolongée de métastases d'un cancer du rein opéré.-
Bull. soc. med. hôp. Paris 1958, 74 : 797.

67.- MARLOW A.A. & FARBOUT.-
Polycythémia Vera in a eleven year-old girl.-
New Engl. J. med. 1960, 263 : 950.

68.- MDVEI C.V.-
Uëber ein bemerkenswertes zusammentreffen von arthr
tis urica. Erythrämie typ Vaquez und hypernephroma
malignum.-
Wien arch. f. inn. med. 1934, 24 : 417.

69.- MEIVS-BIRTH L., BOIRON M., PAOLETTI C., CHRISTOL D., TUBIANA
M. & BOUSSER J.-
Contributions à l'étude physiopathologique des splénomégalies myéloïdes avec myélofibrose. Etude par le Fer et le chrome radio-actifs.-
Rev. hématol. 1957, 2 : 445.

70.- MOEWES G.-
Uëber polyzythämia Rubra.-
Deutsche Arch. klin. med. 1913, 3 : 281.

71.- MOSSBERG H.-
Om polycythamia Vera hos barn.-
Nord. med. 1943, 18 : 1014.

72.- MUSSIO-FOURNIER J.C. & LUSSICH-SIRI J.L. (Montevideo).-
Forme congënitale de la polycythémie idiopathique.-
Bull. mem. soc. med. hôp. Paris 1933, 57 : 121.

73.- NADLER S.B. & COHN I.-
Familial polycythemia.-
Am. J. med. Sc. 1939, 198 : 41.

74.- NAETS J.I.-
Fonction érythropoïétique du rein.-
Rev. franç. Et. Clin. Biol. 1959, 4 : 323.

75.- NAETS J.P.-
Erythropoïetic factor in Kidney tissue of anemic dogs.-
Proc. soc. Exp. biol. med. 1960, 103 : 129.

76.- NAJEAN Y. & ARDAILLOU R.-
Rôle éventuel des facteurs érythropoïétiques plasmatiques dans la génèse des polyglobulies.-
Nouv. rev. franç. hématol. 1961, 1 : 441.

77.- NICHAMIN.-
Ein fall von aerythrämie (polyglobulia splenomegali
Meidizniskoje Obosrenje 1907, nº 6. Référence dans
folia hematologica 1918, 6 : 301.

78.- NIXON R.K., O'ROURKE W., RUPE C.E. & KORST D.R.-
Nephrogenic polycythemia.-
Arch. inn. med. 1960, 106 : 797.

79.- NOUAILLE J., BOISSE J. & SITBON Cl.-
Cardiopathies cyanogènes du nourrisson.-
Med. infantile 1958, 65 : 10.

80.- OPPENHEIMER B.S.-
Vascular occlusion and polycythemia Vera.-
Transact. As. Am. Phys. 1929, 44 : 338.

81.- OSLER W.-
Chronic cyanosis with polycythemia and enlarged spl
A new clinical entity.-
Am. J. Med. Sc. 1903, 126 : 187.

82.- OWEN T.-
A case of polycythaemia Vera with special reference
to familial factors and treatment phenylhydrazine.-
Johns hopkins hop. bull. 1924, 35 : 259.

83.- PAYNES R.W., JONES N.F. & HYDE R.D.-
Plasma erythropoïetin in polycythemia secondary to
renal disease.
Nature 1960, 185 : 549.

84.- POZZAN M. & SPARTA D.-
Policitemia rebra nell'infanzia.-
Acta Paed. 1953, 6 : 627.

85.- ROUJEAU J. & ABOULKER P.-
Cancer du rein. Polycythemie et érythroblastose loc
A propos de 3 observations.-
Presse Med. 1960, 68 : 156.

86.- SIGNORELLI E.-
Haematologica 1923, 4 : 437.

87.- SIGUIER F., BETOURNE C., CAQUET R. & DELZANT J.F.-
L'association polyglobulie-cancer du rein.-
Sem. hôp. Paris 1960, 36 : 790.

88.- SPODARO A. & FORKNER C.E.-
Benign familial polycythemia.-
Arch. int. med. 1933, 52 : 593.

89.- TANCRE E.-
Zur polycythaemia Rubra.-
Deutsche Arch. klin. med. 1917, 123 : 435.

90.- TORUP E.-
To tilfaelde af polycythaemia Vera hos barn to brodr
Ugeskrift for Leeger 1955, 117 : 44.

91.- TUBIANA M., VALLEE G., BOIRON M. & PEREZ R.-
Le devenir des polyglobulies essentielles traitées par le phosphore radio-actif. A propos d'une série de 310 cas.-
Nouv. rev. hématol. 1961, 1 : 445.

92.- TUBIANA M. & SCHAPIRA F. (Mme).-
Polyglobulie essentielle et fer sérique.-
Presse med. 1951, 59 : 1324.

93.- VAQUEZ M.H.-
Concerning a special form of cyanosis with accompanying excessive and persistent hypoglobulia.-
Compt. rend. Soc. Biol. 1892, 44 : 384.

94.- VILLANEUVA-MEYER (Lima. Perou).-
Study of iron metabolism in polycythemia Vera before and after P 32.-
Rev. med. Peruana 1956, 26 : 496, Extrait de Blood 1958 : 915.

95.- WALDMANN T.A., LEVIN E.H. & BALWIN M.-
The association of polycythemia with a cerebellar hemangioblastoma. The production of an erythropoïesi stimulating factor by the tumor.-
Am. J. med. 1961, 31 : 319.

96.- WALLER H.D.-
Polycythämia Rubra Vera bei einem jungen mädchens.-
Arztl. Wschr. 1957, 12 : 995.

97.- WASSERMAN L.R., LAWRENCE J.H., BERLIN N.I., DOBSON R.L. & ESTREN S.-
The bone marrow picture in polycythemia Vera before and after treatment with radio-active phosphorus.-
Acta med. Scand. 1952, 143 : 442.

98.- WASSERMAN L.R.-
Polycythemia Vera its course and treatment : relati to myeloid metaplasia and leukemia.-
Bull. N.Y. Acad. med. 1954, 3 : 343.

99.- WIELAND E.-
Uber polycythaemia idiopathica beim kinde.-
Ztschr. Kind. 1924, 38 : 647.

100.- WEILAND E.-
Weitere untersuchungen über polycythäemia Vera im kindersalter.-
Ztschr. Kinderh. 1932, 53 : 703.

Vu : le Président de Thèse
Professeur M. LAMY

Vu : le Doyen de la Faculté
Professeur L. BINET

Vu et permis d'imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris
J. ROCHE